

Psikofarmakolojideki Yeniliklerin Tanıtılmasıyla İlgili Eleştirel Bir Gözden Geçirme

Mehmet Kerem Doksat*, İrem Yaluğ Ulubil**, Ayten Erdoğan***, Neslim Güvendeğer Doksat****

* Prof. Dr. İÜ Cerrahpaşa TF, Psikiyatri AD, Duygudurum Bozuklukları Birimi Başkanı.

** Doç. Dr. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD.

*** Doç. Dr. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Uzmanı. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastânesi, İstanbul.

**** Uz. Dr. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Uzmanı. POLİMED Psikiyatri Merkezi, İstanbul.

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Mehmet Kerem Doksat. İÜ Cerrahpaşa TF Psikiyatri AD, KM Paşa, 34303, İstanbul.

Tel & Faks: +902122401603, +902122192174-5.

E-adres: doksat@tnn.net, doksat@superonline.com

Disclosure of Interest: Professor Mehmet Kerem Doksat, MD has given conferences, advices, and education to various firms for mirtazapine, paroxetine, venlafaxine, citalopram, escitalopram, olanzapine, aripiprazole, and bupropion XL (Wellbutrin).

Kurum ve Kuruluşla İlişki Bildirimi: Profesör Mehmet Kerem Doksat tavsiyelerde ve eğitimlerde bulunarak veya konferanslarla mirtazapin, paroksetin, venlafaksin, sitalopram, essitalopram, olanzapin, aripiprazol ve bupropion XL'i (Wellbutrin) tanıtmıştır.

ÖZET

Bütün dünyada psikotrop ilaçlarla ilgili müthiş bir pazar ve kârlılık, etik ihlâllere varan firma ve hekim ilişkileri başını almış gitmektedir. Devletler her ne kadar bunları kontrol altına almaya gayret etmekteyse de, bu sefer araştırmalarda ve neşriyatta çeşitli istatistik oyunlarla hedef kitle, yâni ruh hekimlerinin gözü boyatılmaya çalışılmaktadır. Artık elimizde muazzam bollukta ilaç ve tabiatıyla, büyük bir pazar rekabeti var. Bu da bir de facto ilişki türü yarattı: İläci imâl eden + ilâcı yazan + ilâcı satan (eczacı vs.) + ilâcın ücretini ödeyen + ilâcı kullanan! Bütçe ve rekabetin büyüklüğünü dik-kate aldığımızda, öncelikle firmalara, sonra da onlarla iş yapan hekimlere çok büyük etik sorumluluklar yüklenmektedir: a) ilâç araştırmalarında, b) neşriyatta, c) tanıtımda dürüst olunması! Jenerik "patlamaları" da konuya tuz biber ekmektedir.

Biz, bu makalede, olabildiğince en son ve güvenilir yayınları tarayıp, ezber bozacak mâhiyetteki yenilikleri sizlere tanıtmak ve çok özel ve önemli bulduğumuz güncellemeleri sunmayı ve tabii ki, daha ihtiyatlı ve tedbirli olmamıza hizmet etmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: psikofarmakoloji, yenilikler, tanıtım, etik

ABSTRACT

A Critical Overview of The Promotions About Innovations in Psychopharmacology

There is an enormous market and great rants related with psychotropic medication in all over the world, with even some ethical violation going on, between firms and doctors. Although governments are trying to take these under control, with the aid of some statistical deceiving in research and publications, the psychiatrists are trying to be hoodwinked. We now have plenty of drugs and naturally, there is a great competition in the market. This situation created a de facto relation type: Manufacturer + the prescriber + the seller (pharmacist etc.) + the payer + the consumer! When the magnitude of budget and competition is considered, both firms, and the doctors cooperating with them are under great ethical responsibilities: a) drug research, b) publications, and c) promotions! The "explosion" of the generics makes the situation even more complicated.

In this article we tried to scan the latest and reliable publications, and we tried to introduce important updates which will falsify our recent or conventional knowledge and of course we tried to point out our colleagues to be more discrete and cautious.

Keywords: psychopharmacology, innovations, promotion, ethics

KISALTMALAR: ACh: Asetilkolin; AD: Antidepresan; AP: Antipsikotik; BB: Bipolar bozukluk; BZD: Benzodiyazepin; DDD: Duygudurum dengeleyici; DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; EKT: Elektrokonvulsif terapi; EPS: Ekstrapiramidal sendrom; ESDS: Enjeksiyon sonrası deliryum/se-dasyon sendromu; MAOI: Monoaminoksidad inhibitörleri; MDB: Majör Depresif Bozukluk; MSS: Merkezî Sinir Sistemi; NMS: Nöroleptik malign sendrom; OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk; PB: Pa-nik Bozukluğu; SS: Serotonin sendromu; SSGI: Seçici Serotonin geri-alım inhibitörü, SNGI: Seroto-nin noradrenalin geri-alım inhibitörü; TD: Tardif diskinezi; TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu; YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu.

GİRİŞ

19. Yüzyıl'ın sonuna kadar opioidler, bromid, klo-ral hidrat ve paraldehit'ten başka psikotrop mevcut değildi. Rauwelfia serpentina ve ondan elde edilen rez-zerpin de hem tranquilizan (bkz. <http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,857672,00.html>) hem de antihipertansif ola-rak veriliyordu; ABD'de Dr. Robert W. Wilkins tara-fından bu amaçla kullanılmıştı (Ingelfinger 1972). 1930'larda amfetaminler gibi pek çok ön-ilâç pek de bilinçli olmaksızın kullanılıyordu.

1950'lerde modern psikofarmakolojinin devri başla-dı. O zamanlar akliyecilere "alienist" deniyordu, "psiki-yatr" unvanı çok yaygın değildi. Klorpromazin'in antip-sikotik, kimyasal yapısı ona çok benzeyen imipramin'in AD, tüberkülozlu hastaların duygurumlarındaki düzel-melerle iproniazid'in duygudurumu yükseltici etkileri-yle MAOI'ne giden yolun açılması, lityum'un DDD etkisi-nin lökopeni için kullanılırken fark edilmesi hemen he-men aynı senelere denk düştü ve bir paradigma kayma-sı yaşandı (Puri ve Treasaden 2010).

Aslında 1800'lerin sonu ve 1900'ların başı paradig-ma patlamalarıyla dolu geçti de diyebiliriz. Freud'un psikanalizi, organik psikiyatri, psikofarmakoloji ya-kın zamanlara denk düştü. Meselâ hâlen Bleuler'in koyduğu isimle tanıdığımız ama Kraepelin'in tanı kri-terlerine çok daha uyan tanımlamayla yaklaştığımız şizofreninin otizm ve negatif belirtiler yönünü Bleure-riyan anlamda tekrar keşfetmekte olduğumuz da bir vâkıdır (Carpenter 2007, Géraud 2007, Crespi 2010).

Tabii, klinik psikiyatr kimdir, psikofarmakolog kim-dir, dinamik psikiyatr kimdir tarzında tanımlama prob-lemleri de doğdu (Kontos ve ark. 2006). Gelişmiş ülke-lerde klinikten pek anlamayan, dinamiği ise hiç bilme-yen psikofarmakologlar mevcuttur. Bizim ülkemizin şartlarında, iyi bir psikiyatrin "bunların hepsi olması ge-rektiği" kanaatindeyiz. Bâzı meslekdaşlarımız ayrıca farmakoloji yüksek lisansı da yapmaktadırlar.

Artık elimizde muazzam bollukta ilâç ve tabiatıy-la, büyük bir pazar rekabeti var. Bu da bir de facto iliş-

ki türü yarattı: İlâcı imâl eden + ilâcı yazan + ilâcı sa-tan + ilâcın ücretini ödeyen + ilâcı kullanan!

Bütçe ve rekabetin büyüklüğünü dikkate aldığımızda, öncelikle firmalara, sonra da onlarla iş yapan hekimlere çok büyük etik sorumluluklar yüklenmek-tedir: a) İlâç araştırmalarında, b) neşriyatta, c) tanıtım-da dürüst olunması!

Bir başka sorunsal da, orijinal ilâçların ekonomik yarı-ömürlerinin bitmesiyle birlikte gelişen "jenerik" patlaması oldu. Aynı etik ilke ve ilkeler bunları imâl eden firmalar için de geçerli hâle geldi çünkü orijinal markanın onda birine satılan jenerikleri ve birinden öbürüne geçildiğinde hastaların perişan olduklarını hepimiz müşahade ettik; bu sâdece bizim ülkemizde yaşanan bir sorun da değil (Desmarais ve ark. 2010).

Piyasada çok yeni ve güncel bilgilerle dolu psiko-farmakoloji (Yüksel 2010), depresyon (Yazıcı ve ark. 2008), şizofreni (Üçok ve Soygür 2010), BB (Aydemir ve ark. 2010), anksiyete (Tükel ve Alkın 2006) temel kitapları Türkçe olarak mevcuttur. Keza çok geniş İn-gilizce neşriyat da elimizin altındadır (Puri ve Treasa-den 2010, Schatzberg ve Nemeroff 2009, Sadock ve ark. 2009, Blazer ve Steffens 2009, Gelder ve ark. 2009, Rutter ve ark. 2009, Doran 2008, Hales ve ark. 2008, Stahl 2008, Stern ve ark. 2008, Yudofsky ve Hales 2008, Goodwin ve Jamison 2007, Martin ve Volkmar 2007, Stein ve ark. 2006). Bunların 2008'den sonra yayınla-nanlarının ekserisinde çevrimiçi şifreli internet bağ-lantıları da mevcut olup, yenilikleri ve güncellemeleri de oradan takip edebiliyoruz.

Biz, bu makalede, olabildiğince en son ve güveni-lir yayınları tarayıp, ezber bozacak mâhiyetteki yeni-likleri sizlere tanıtmak ve çok özel ve önemli bulduğumuz güncellemeleri ve tabii ki, daha ihtiyatlı ve ted-birli olmamıza hizmet etmeyi amaçladık.

FİRMALAR, HEKİMLER ve HASTALAR

Her ilâç piyasaya çıkmadan önce ve sonra hakkın-da muazzam miktarda literatür desteği geldiği ve bu neşriyatın büyük bir kısmında, gerek bütün dünyada

gerekse ülkemizde, neredeyse “takım hâlinde” aynı isimlerin imzalarının yer aldığı dikkati çekmektedir. İlke olarak da, çok okunan kaliteli dergilerde bu yeni ilaç için bir “supplement: ek sayı” neşredilir.

İzmit depreminden sonra aynı uluslararası şöhrete sahip bir “ecnebi” profesörün bir akşam X otelindeki yemekli toplantıda filanca SSGİnü, ertesi akşam Y otelindeki yemekli toplantıda da falanca SSGİnü övüp, hiç utanıp sıkılmadan konuştuğunu, bizlerin de gıkımızı çıkarmadan dinleyip yemeklerimizi yediğimizi hâlâ hazin bir tebessümle hatırlıyoruz.

Bizim kanaâtimizce “yayınlar ve tanıtımlar ne derse desin, en az bir sene geçip de takke düşüp kel görününceye kadar, yeni ilaçları mümkün olduğunca yazmayın”!

Bir panacea (devâî küll: her şeyi iyileştiren ilaç. Kadim Yunan mitolojisindeki sağlık tanrıçasının Panakeia isminden gelir. Bkz. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Panakeia>) hâlen mevcut değilse de, bu ilk neşriyat arkaya alınarak, şatafatlı lansman (Fransızca: tanıtma) ve promosyon (özendirerek tanıtma) toplantılarında, bahsedilen çok müthiş derecede başarılı(!) sonuçlarla piyasaya girilmektedir. Ya yabancı ya da hem yabancı hem yerli birer konuşmacı bu toplantıların tipik aktörleri veya aktrisleridir.

Bu arada pek çok ilerlemiş ülkede dahi sağlık sistemlerinde büyük yaraların açıldığı bir dönemde yaşamaktayız; dünyada da, ülkemizde de tam bir kargaşa mevcuttur. Firmaların yaptırdığı araştırmalardaki sonuçlarla gerçek hayattakiler birbirini tutmamaktadır (Cascade ve ark. 2010). Bu sebeple de, hekimlerin yeterince psikofarmakoloji bilgisi, farkındalığı ve etik duruşu vazgeçilmez hâle gelmiştir.

Bu makale, girişte de belirtildiği gibi, bu konularda meslekdaşlarımızın yeniliklere en azından ihtiyatla ve bilimsel kuşkuculukla (sceptisizm) yaklaşmalarının önemini hatırlatmak için yazılmıştır.

GENEL OLARAK PSİKOFARMAKOLOJİDEKİ GELİŞMELER

Kişilik bozuklukları, dışa atım bozuklukları gibi özel sahalarda hâricinde, sevk ve idâresinde ilaç kullanımının sine qua non hâline geldiği üç büyük hastalık grubu vardır: Duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, psikotik bozukluklar; bunların iç içe girdiği durumları da dördüncü büyük grup olarak ele alabiliriz.

Bunun doğal sonucu olarak da büyük ilaç endüstrisi bu hastalıkların tedavisi için büyük mâlî harcamalarla yeni preparatları geliştirerek piyasaya çıkarmaktadır. Bunların bir kısmı tamamen yeni moleküllerken

ibâretken, (msl. aripiprazol, ziprasidon, duloksetin, milnasipran, agomelatin), bir kısmı aktif komponentin jeneriklerin çıkması için gerekli olan sürenin dolmasından sonra piyasaya çıkarılan bir metaboliti veya varyantı olmaktadır (msl. paliperidon, amisülpirid, desvenlafaksin, essitalopram vs.).

Gerek etik sebepler, gerekse hasta popülasyonlarının kendilerine has hususiyetlerinden dolayı, iki önemli sahada psikofarmakoloji daha yavaş, hâtta emekleyerek inkişaf edebilmektedir: 1) Çocuklar (bilhassa çok küçük ve çok çok küçük çocuklar) (Fantom ve Gleason 2009), 2) Yaşlılar (bilhassa çok ve çok çok yaşlılar) (Meyers ve Jeste 2010).

Hazzel (2009) çocuklarda ve ergenlerde MDB görülme oranının %2-8 oranında olduğunu, bulûğa erme civarında zirve yaptığını, tedavi edilmeyenlerin %40’ında nüksettiğini ve bunların da üçte birinin intihara teşebbüs ettiklerini, %3-4’ünün de intiharla öldüklerini hatırlatarak, şu tedavilerin etkili olduğunu bildirmiştir: Sitalopram, bilişsel davranışçı terapi (bireysel veya grupla, nüksü önlemek için), essitalopram, EKT, aile terapisi, fluoksetin (tek başına veya bilişsel terapiyle yahut bilişsel davranışçı terapiyle), fluvoksamin, terapötik grup desteği (bilişsel davranışçı terapinin dışında), rehberlikle kendine yardım, bireysel psikodinamik psikoterapi, interpersonal terapi, lityum, mirtazapin, MAOI, omega-3 poliansatüre yağ asitleri, paroksetin, sertralin (tek başına veya bilişsel davranışçı terapiyle), St John’s Wort (Hypericum perforatum), TSA, venlafaksin. Çocuklarda katatoni gibi ağır tablolarda EKT güvenilir bir tedavidir (Consoli ve ark. 2010). Aynı şekilde, yaşlılarda da, hâtta inme-sonrası dirençli MDB olan geriatrik hastalarda da güvenle kullanılabilir (Lökk ve Delbari 2010).

ANTİPSİKOTİKLER

“Çok merkezli, uluslararası, çift kör, randomize, cross-over desenli”, kontrollü çalışmalardan lüks otellerdeki tanıtımları dinlerken çok etkileniriz.

Mesela olanzapin’in BBdaki yeri hakkında lityum’la kıyaslandığı ilk büyük çalışma lanse edildiğinde, istenmeyen/yan etkiler arasında anlamlı fark bulunmadığı ve etkisinin de hastalığın her fazında lityum’dan daha iyi bulunduğu bildirilmişti (Tohen ve ark. 2005). Hâlbuki kan düzeyi 0.8-1.4 mEq/L civarında olan bir hastada tremor, poliüri ve pollakiüri görülmemesi müstesna bir durumdur ve biraz dikkatli bir klinisyenin derhâl dikkatini çeker, çoğu hasta veya kontrol grubundan hasta grubuna kaydırılan kişi de şikâyet eder! Bunun nasıl olduğunu birimiz sorduğunda “öyle çıktı” cevabı verilmiş, daha fazla da üzerine gidilmemişti!

Üç sene sonraki ve plasebo kontrollü olmayan, kafa kafaya gerçekleştirilen tek merkezli bir çalışmada da, 4 haftalık akut mani tedavisinde, olanzapin'in her anlamda lityum'dan üstün bulunduğu duyuruldu (Niufan ve ark. 2008). Divalproeks'le güçlendirme şeklinde kullanıldığında, akut karma manide 2 haftada tek başına divalproeks kullanılmasından çok daha etkili olduğu yazıldı (Houston ve ark. 2009). Akabinde BB1 veya BB2 hastalarında uygulanan ilaç tedavisinin (aripiprazol, lamotrijin, olanzapin/olanzapin-fluoksetin ve ketiyapin), erken dönemde tedaviye olumlu cevap vermeyenlerin, uzun vâdede de cevap vermeyecekleri ve başka bir tedaviye geçilmesinin uygun olacağı bildirildi (Kemp ve ark. 2010). Hâlbuki olanzapin'in seri ve uzun etkili (olanzapin pamoat) parenteral formlarından kısa etkili olanın BZDlerle tehlikeli etkileşime girebileceği veya pulmoner emboli yapabileceği bilinmektedir ama bu pek vurgulanmaz; olanzapin pamoat ise lokal allerjik reaksiyonlar ve hastaların %0.1'inden azında rastlanan enjeksiyon sonrası deliryum/sedasyon sendromu (ESDSS) hâricinde, oral formdan daha az yan etkilidir (Kannan ve Molina 2008, Owen 2010, McDonnell ve ark. 2010). Bu görülme oranının %0.1'den az değil, %1 kadar olduğunu bildiren Cañas ve Möller (2010), kilo alınması sorununun uzun etkili olanzapin'de, uzun etkili risperidon'dan daha fazla görüldüğüne de dikkat çekmişlerdir. Uzun etkili depo formlara tedaviye bağlılığı düşük olan hastalarda veya ağızdan kullanmasında şu veya bu sebeple zorluk çekilen hastalarda müracaat edilir. ESDSS, uzun etkili olanzapin pamoat sehven İV olarak yapılırsa (meselâ İM olarak yapılırken bir artere kaçarsa), aşırı doz olanzapin alınmış gibi yan etkilerle (sedasyon, konfüzyon, peltek konuşma, denge-sizlik, bilinç kaybı) seyreder. Hayatî belirtilerde anlamlı değişiklik görülmez; enjeksiyondan 3 ilâ 5 saat sonra (ortalama 25 dakika) başlar, 1.5 ilâ 72 saatte bütün hastalar düzelir ve büyük bölümünde de aynı ilaçla tedaviye devam edilmesi mümkündür. ESDSS görülen vak'alarda, normâlde 5-73 ng/ml olması gereken serum olanzapin konsantrasyonunun 100 ng/ml'yi aştığı, bâzılarında birinci satte >600 ng/dl'ye kadar çıktığı ama 24 ilâ 72 saatte normâl sınırlara düştüğü bildirilmiştir (Detke ve ark. 2010, McDonnell ve ark. 2010). Bu sebeple, uzun etkili olanzapin enjeksiyonu sonrası, hasta en az 3-5 saat gözlem altında tutulmalıdır (Lindenmayer 2010). Uzun etkili risperidon'da da nâdiren ESDSS görülebilmektedir (Alphs ve ark. 2010). Her hâlükârda, olanzapin'in diğer ikinci nesil APlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir (Komossa ve ark. 2010).

Çetin ve Arıcioğlu (2010) şu çok önemli noktaya dikkat çekmişlerdir: Türkiye'de ve dünyanın pek çok gelişmekte olan ülkesinde sağlık için ayrılan bütçeler sınırlıdır. Elimizdeki mevcut kaynakları mümkün olanı kadar iyi şekilde kullanmak, bu nedenle de ilaçların akılcı bir biçimde kullanılabilmesi için, etkililik ve güvenilirliğinin genel değerlendirmesinin yanı sıra ilaçla ilgili ekonomik değerlendirmelerin de yapılması gerekmektedir. Çalışmaların çoğu ilaçların farmakolojik etkililiğini ölçmek için tasarlanmıştır. Aslında araştırmaların ekonomik ve klinik verilerinin karşılaştırmasına ihtiyaç vardır. Farmakoekonomi ilaç tedavisinin mâliyet ve yararlarına odaklanmaktadır. Akılcı ilaç kullanımı, ilaç tedavisinin etkili, güvenli ve ekonomik biçimde uygulanmasına imkân tanıyan plânlama, yürütme ve takip sürecidir. İlacın akılcı kullanımı en temel anlamıyla doğru ilacın uygun dozda, gerektiği sürece ve doğru klinik durumda en düşük mâliyetle kullanılmasıdır. Son yıllarda sağlık hizmeti mâliyetlerindeki artış ve sağlığa ayrılan kaynağın yetersiz kalması sebebiyle disiplinlerarası bir alan olan farmakoekonomiye ilgi artmıştır. Psikiyatrik hastalıkların farmakoekonomisinde, mâliyet yönünden etkililik ve mâliyet-yarar konuları yenidir. Bu hastaların medikal bakımı ekonomik ve sosyal açıdan topluma ciddi bir yük getirmektedir. Psikiyatrik hastalıkların tedavisi açısından bugünkü bulgulara dayanarak mâliyet-etkililik açısından en uygun stratejiyi tanımlamak mümkün değildir. Şüphesiz bundan sonra tedavinin sâdece etkililik açısından değil, aynı zamanda ekonomik açıdan değerlendirilmesinin yapılması önemlidir.

Hâlâ tedaviye dirençli vak'alarda klopazapin'den başka diğerlerine üstünlüğü olan hiçbir ilaç mevcut değildir (Kane ve Correll 2010) ama klopazapin tedavisine de cevap vermeyen şizofren ve şizoaffektif bozukluk tanısı konmuş hasta oranı %40-70 gibi oldukça yüksektir; böyle bâzı vak'alarda aripiprazol ile kombinasyon faydalı olabilir (Mossaheb ve ark. 2010). Klopazapin tedavisine dirençli şizofreni hastalarında yeni tedavi yaklaşımları geliştirmek amacıyla çalışmalar yapılmaktadır (Akdağ ve ark. 2010). Ergenlerde ve gençlerde bu tür ilaçları reçete ederken çok ihtiyatlı davranılmalıdır (Ardizzone ve ark. 2010). Meselâ 22 hafif obez, diyabeti olmayan şizofren Japon hastada 75 g glüközla OGTT (oral glüköz tolerans testi) ile yapılan araştırmada, ensülinojenik indekste istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (Sato ve ark. 2010).

Herhangi bir özel üstünlüğü olmayan risperidon'un bir metaboliti olan paliperidon çok güvenilir ve etkili yeni bir ilaç olarak sunulmuştur (Karamustafalıoğlu 2009, Gönül ve ark. 2009). Hâlbuki bu ilacın

da diğer yeni nesil APlardan herhangi bir farkı veya üstünlüğü yoktur. Uzmanı salımlı (ER) paliperidon'un geliştirilmesi, şizofreninin farmakolojik tedavisinde ilerleme kaydetmek adına yeni bir strateji oluşturabilir. İlâç ana bileşiği olan risperidon'un atipik antipsikotik profilini sağlamakla birlikte, oral bir antipsikotik kullanırken düzenli plâzma ilâç düzeyi sağlama imkânı veren yeni bir dağılım sistemi (OROS teknolojisi) ile oluşturulmuştur (Dilbaz ve Darçın 2009). Doza paralel olarak etkililiği de artmaktadır (Aydemir 2009). Buna ek olarak, paliperidon palmitat'ın uzun salımlı enjeksiyon formunun enjeksiyon sonrası deliryum/sedasyon sendromuna yol açmamaktadır (Alphs ve ark. 2010). Öte yandan, bu ilâç da ana molekülü gibi EPSa, tremora, hâttâ katatoniye yol açmaktadır (bifeprunoks da dâhil) (Mendhekar ve Agarwal 2010, Cascade ve ark. 2010, Harrington ve English 2010, McKeown ve ark. 2010). Metabolik yan etkileri açısından da herhangi bir üstünlüğü yoktur (Nasrallah 2008). Biz de kendi pratiğimizde, bu ilâcın etki/yan etki/istenmeyen etki açılarından bir üstünlüğünü görmedik. Hâttâ serum prolaktin seviyesini yükseltebilmektedir (Skopek ve Manoj 2010). BBda da DDDden tek başına veya kombinasyonla kullanıldığında daha etkili bulunmamıştır (Berwaerts ve ark. 2010).

Paliperidon da dâhil, yeni nesil antipsikotiklerin de, pek çok açıdan, aralarında fark olmadığı gerçek hayattaki hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda gösterilmeye başlanmıştır (Melnik ve ark. 2010).

Bütün şizofrenik pozitif semptomların D2 reseptörleri üzerinden döndüğü klâsik olarak kabûl görmüş olmakla beraber, en son meta-analizler ve mukayeseli etkililik çalışmaları yeni nesil antipsikotiklerle eskiler arasındaki farkın marjinal olduğunu ortaya koyduğu için, bilhassa şizofrenideki negatif semptomları ve bilişsel bozulmayı izah eden "patolojik bir devrenin" açığa çıkarılması önem kazanmıştır. Farmakolojik açıdan glutamaterjik, GABAerjik ve kolinerjik nörotransmisyonun hedeflendiği yeni ufuklar peşinde koşulmaktadır (Coyle ve ark. 2010). Tedaviye dirençli görsel hallüsinasyonları olan bir vak'ada, bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan rivastigmin'in tedaviye eklenmesiyle bu semptomların ortadan kalktığı bildirilmiştir (Patel ve ark. 2010). Parkinson hastalığında ve Lewy cisimli demansta ACh depleksiyonunun olduğu görüşünden hareketle yapılan bu müdahale müstakbel çalışmalar için ümit vericidir.

Son senelerde üzerinde çok durulan üç takikinin reseptöründen NK3 (memeli takikinin reseptörü 3) MSS'nin pek çok yerinde farklı ekspresyon örüntülerine ve nörotransmitterler arasında regülatör etkilerine

dayanarak, pek çok nöropsikiyatrik hastalıkta araştırılmaktadır. Non-peptid NK3 antagonistlerinin şizofrenide, MDBda, PBnda ve Parkinson hastalığında faydalı olabileceği görülmüştür; bir NK3 antagonisti olan osanetant'ın şizofrenideki olumlu etkisi bu hedefi iyice önemli kılmıştır (Simonsen ve ark. 2010).

Önce AP, sonra BB, en son olarak da MDB için çikış yapan bir başka molekül de aripiprazol'dür. Bâzı yayınlarda ekstrapiramidal yan etkiler açısından az risk taşıdığından bahsedilmiş (Soygür 2008, Alptekin 2008), keza titrasyon gerektirmeden başlanabileceği iddia edilmişse de (Karamustafalıoğlu ve Karamustafalıoğlu 2008), akatizi açısından gerçeğin böyle olmadığı çok iyi gözlenmiştir, hâttâ hastaların ilâcı bırakmalarına sebep olduğu gâyet iyi bilinmektedir (Uluşahin 2008). BBun bütün fazlarında etkili olduğu yazılmışsa da, yanında 2-4 mg klonazepam veya benzeri bir BZDle birlikte verilmezse, 10-15 mg gibi yüksek dozlarda şiddetli ajitasyon ve akatizi yapmaktadır (Basu ve Brar 2006, Fountoulakis ve ark. 2010, Kane ve ark. 2010, Rummel ve ark. 2010). Muhtemelen striatumdaki ve bazal nükleuslardaki DA regülatörü etkisi sebebiyle, bu ilâcın yol açtığı akatizide biperiden gibi muskarinik antikolinerjik ilâçlar pek etkili olmamaktadır; propranolol de, bizim gözlemlerimize göre, çoğu hastada yeterli etki sağlamamaktadır. İlginç olarak, sigma-1 reseptörleri üzerindeki etkileşimi sebebiyle, fluvoksamin bu akatiziye iyi gelebilmektedir (Furuse ve Hashimoto 2010).

İlk epizod şizofreni hastalarında da başarıyla kullanılabilmektedir (Lee ve ark. 2010). Genel olarak şizofrenide oldukça etkilidir (Messer ve ark. 2010).

Aripiprazol'ün bu "her şeye bir derecede iyi gelen" özelliği eşsiz monomoleküler polifarmasisi ve DA regülatörlüğü sâyesindedir. D2 Parsiyel Agonisti, 5HT1A Parsiyel Agonisti, 5HT2A Antagonisti, 5HT2C Parsiyel Agonisti, Antihistaminik, ?-Adrenerjik Antagonist, 5HT7 Antagonisti, D3 Antagonisti (?), mACh Reseptör Antagonisti (?), SGİ (?), Sigma1 Reseptörü Agonisti(?)... (Stahl 2008). Mailman ve Murthy (2010) üçüncü nesil antipsikotiklerin parsiyel agonist mi, yoksa işlevsel olarak daha seçici D2 reseptör antagonisti mi olduğunu sorgulamışlardır (bir yolaktaki D2 tam antagonisti, başka bir yolaktaki D2 reseptöründe etkisiz mi olduğu). Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gene de, her vak'aya göre dozu ve anti-akatizik medikasyonu çok iyi ayarlamak icap eder (De Fazio ve ark. 2010). İştahı hemen hiç açmaması, negatif ve bilişsel ârazilara da iyi gelmesi sebebiyle, diğer APlardan aripiprazol'e genellikle sorunsuzca geçiş yapılabilir.

bilmektedir ve diğer ilâcın yol açtığı hiperprolaktinemi de düzeltebilmektedir (Kuloglu ve ark. 2010, Lee ve ark. 2010). Gerek şizofrenlerde, gerek BB hastalarında intihara yol açmamaktadır (Ulcicas Yood ve ark. 2010). Diğer bütün yeni nesil APlerden farklı olarak, diyabete veya metabolik sendroma yol açma riski çok daha düşüktür (Kessing ve ark. 2010, Kemp ve ark. 2010). Yaşlı şizofrenlerde de oldukça güvenle kullanılabilir (Rado ve Janicak 2010) ve bilişsel bozukluklara da iyi gelmektedir (Riedel ve ark. 2010). Otitik çocuk ve ergenlerdeki davranış bozukluklarına da iyi gelebilmekte (Owen ve ark. 2009) ve bu yaş grubunda oldukça güvenle kullanılabilir (Greenaway ve Elbe 2009). Hem DEHB hem de BB sorunu olan çocuklarda metilfenidat'la beraber verildiğinde başarılı sonuçlar alınabilmektedir (Zeni ve ark. 2009).

Bütün bu eşsiz özelliklerine rağmen, literatür tarandığında NMSa (Patel ve Brunetti 2010), hâttâ diyabetik keto-asidoz ve serum lipaz yükselmesine (Kibbey ve ark. 2010) yol açabileceğini görürüz. Nâdiren de olsa Parkinsonizm'e (Pasquier de Francieu ve ark. 2009, Lua ve Zhang 2009) ve tonik-klonik epileptik nöbetlere (Lin ve ark. 2010) yol açabilir. Daha önce hiç nöroleptik kullanmamış bir hastada TDye yol açtığı bildirilmiştir (Friedman 2010) ve Parkinsonizm, distoni, diskinezi hikâyesi olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır (Hall ve ark. 2009, Chen ve ark. 2010). 18 yaşındaki bir BBlu kadında hem aripiprazol, hem de ziprasidon semptomatik bradikardiye (nabız 31-35/dk) yol açmıştır (Snarr ve ark. 2010). 12 haftalık bir açık çalışmada aripiprazol'ün yetersiz kaldığı şizofrenlerde ziprasidon'a geçiş yapılmış, semptomatik düzelme iyi düzeyde bulunmakla beraber, sedasyon ve hiperprolaktinemi en büyük sorun olarak görülmüştür (Kim ve ark. 2010). 20 mg aripiprazol'ün 200 mg sertralin'le beraber verildiği 41 yaşındaki bir erkek hastada miksödem koması bildirilmiştir ki, literatürde başka ilâçlar için de bildirilmiş olmakla beraber, aripiprazol için bu ilk vak'a takdimidir (Church ve Callen 2009). Roxanas da (2010) aripiprazol kullanan bir hastada patolojik kumarbazlık geliştiğini bildirmiştir.

Sertindol de yeni nesil antipsikotiktir; büyük beklentilerle piyasaya çıkmış ama QTc sorunsalı bu ilâçta da mevcuttur ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (Cinconetta ve Rodefer 2010, Muscatello ve ark. 2010).

Başlarda çok ümit verici bir AP olarak bahsedilen zotepin'in (von Bardeleben ve ark. 1987, Hashimoto ve ark. 2006, Scherk ve ark. 2007, Green 2009, Riedel ve ark. 2010, Lorenz ve ark. 2010) aslında diğerlerine göre biraz daha az faydalı olabileceği yakınlarda bildirilmiştir (Subramanian ve ark. 2010). N-methyl-D-aspar-

tat (NMDA) agonistleri, modafinil, minosiklin ve poliansatüre omega yağ asidlerinin etkililikleri çok tartışmalıdır (Hanson ve ark. 2010). Komossa ve arkadaşları (2010) zotepin'in klopazipin'den daha az etkili olduğunu ve prolaktini de yükselttiğini bildirmişlerdir.

Yunanca "prodromos" bir şeyin ilk belirtileri demek, hâlbuki elimizde şizofreni için böyle bir faz olduğuna dâir kesin delil yok. İlk psikotik epizodun riskini tâyin etmek için Psikoz-Riski Sendromu (PRS) denmesi çok daha doğru ve DSM-V'te de pek muhtemelen bu yer alacak (McGlashan ve ark. 2010). Bu non-spesifik ve şizofreniye özgü olmayan tabloyu Emil Kraepelin de fark etmiş ve eserlerinde zikretmiştir (Klosterkötter ve ark. 2008).

Hâlen aripiprazol'den daha az antagonizmaya sebep olarak, tercihan D3 reseptörlerinde olmak üzere D3/D2 reseptörü antagonisti-parsiyel agonisti olan roflumilast, seftarolin fosamil, linaklotid, kariprazin, aklidinium bromid, dutogliptin ve levomilnasipran gibi ilâçlar üzerinde çalışılmaktadır (Gale ve Croasdel 2010). Bunlardan en umut vereni kariprazin'dir ve tıpkı aripiprazol gibi, pek çok hastalığa iyi geleceği düşünülmektedir (Kiss ve ark. 2010, Gründer 2010).

PRSn'dan bahsedince, yeni nesil antipsikotiklerin çocuk ve ergenlerde kullanımı da aslında yetişkinlerdekinden pek farklı olmayıp, her vak'aya ve kullanılacak ajanın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri çok iyi tartılmalıdır. Normala ve Hamidin (2009) aripiprazol'ün erken dönem şizofrenide, bilhassa çocuklarda ve ergenlerde çok ümit vaat ettiğini bildirmişlerse de, Fragudas ve arkadaşları (2010) bu konuda kafa kafaya, plasebo kontrollü kıyaslamaları tetkik ettikten sonra ihtiyatlı olmayı telkin etmişlerdir.

İlginç bir gelişme olarak da, uzun salımlı ketiyapin'in hem psikozda, hem MDBde, hem BBda, hem BB depresyonda, hem de anksiyete bozukluklarında (YAB) çok iyi neticeler verdiği hakkındaki neşriyattaki patlamadır (Baue ve ark. 2010, Katzman ve ark. 2010, Cristancho ve Thase 2010, Bordnick ve ark. 2010, Pae ve ark. 2010, Peuskens ve ark. 2010, Meulien ve ark. 2010).

İlâçlara bağlı nöropsikiyatrik yan etkilerin iyi takip edilmemesi veya fark edilmemesi hem TD riskini artırır, hem de süpersensitivite psikozunu tetikleyebilir (Demily ve ark. 2010). Genellikle bir APin kesilmesinden sonraki 6 haftada ortaya çıkar ve nükle çok karıştırılır; kesilme sendromları da benzeri tablo yaratabilir ama ilâcın yeniden verilmesiyle kısa sürede düzelir; bu vak'alarda tablo kötüleşir. İlginç olarak, çok daha düşük dozda AP verilirse rahatlatma görülebilir. Böyle durumlarda valproat, gabapentin veya lamotrijin eklenmesi, süpersensitiviteye yol açan nöral tutuşmayı

düzelterek, hastanı daha da iyi olmasını sağlayabilir.

ANTİEPILEPTİKLER

Epilepsinin hâricinde, pek çok antiepileptik AD, DDD, hâttâ AP olarak kullanılmakta ama bilgiler de zaman içerisinde sür'atle değişmektedir. Bunun çok tipik bir örneği, bipolar depresyonda lamotrijin'in seyrüseferidir; büyük ümitler bağlanan, bir dönem bol bol verilen ve hiç de ucuz olmayan, üstelik öldürücü yan etkileri de görülen bu antiepileptik artık psikiyatrik pratikten büyük ölçüde düşmüştür (Baldessarini ve ark. 2010, Chang ve ark. 2010, Sidor ve Macqueen 2010, El-Mallakh ve ark. 2010). Valproat, divalproeks, karbamazepin, okskarbazepin gibi klâsik ve yeni nesil antiepileptikler BBta yaygın olarak kullanılmaktadır (Yatham ve Kusumakar 2009). Valproat'ın epilepsi tanılı hastalarda ve hayvanlarda üreme hormonlarını ve sperm parametrelerini olumsuz etkilediği iddia edilse de, bu konuda daha ileri araştırmalar ihtiyaç vardır (Aldemir ve Akdeniz 2009). Bâzı hastalarda, valproat'ın 50-125 µg/ml plazma düzeyleri dahi deliryuma sebep olabilir; valproat başlanan hastalar ilk hafta daha dikkatli takip edilmelidir (Özen ve ark. 2010). Önceleri gebelerde folik asilde beraber verilebilecek bir ajan olarak düşünülen valproat'ın bu özelliğini yeni çalışmalar desteklememektedir. Özetle, klorimipramin, paroksetin ve yeni nesil antipsikotikler gibi, valproat'ın da gebelikte kullanılmaması, klâsik bilgilerin aksine, lityum'un daha güvenli olduğu bildirilmektedir ama bütün DDDlerin gebelikte riskli olduğu unutulmamalıdır (Galbaly ve ark. 2010, Sofua ve ark. 2010, Gentile 2011). Çocuklarda ve ergenlerde hem DDD olarak hem de şiddetli davranış bozukluklarının tedavisinde valproat ve lityum verilebilir ama uzun vâdeli yan etkileri de göz ardı edilmemelidir (Amaladoss ve ark. 2010). Kronik şizofrenlerde neredeyse %100'e varan sigara içimi, BB hastalar için daha az oranda da olsa sık rastlanan bağımlılıktır. Hem DDD olarak, hem de anti-impulsif olarak sık kullandığımız karbamazepin sigara içen hastaların CYP2D6'yı endükleyerek, sigaraya bağlı yan etkileri arttırabilmekte ama valproat böyle bir şey yapmamaktadır (Williams ve ark. 2010).

Topiramat'ın DDD etkisi artık hemen hiç kabûl görmemesine karşılık, klozapin'e dirençli şizofren hastalarda tedaviye eklendiğinde hem semptomlarda azalmaya, hem de kilo azalmasını sağlamaya hizmet edebileceği bildirilmiştir (Hahn ve ark. 2010). Lung ve arkadaşları (2009), 15 yaşındaki bir kızın BBun tedavisinde başarıyla kullanıldığını bildirmişlerdir. Tıkınma tarzı yeme bozukluklarında da faydalı olabilmektedir (Leombruni ve ark. 2009). Nöropatik ağrılara ve YAB-

na iyi geldiği bilinen bir antiepileptik olan pregabalin'in 11 şizofrendeki anksiyeteye ve negatif semptomlara iyi geldiği, APlerle etkileşime girmediği ve böyle hastalara verilmek zorunda kalınan BZDlerin kesilmesi sayesinde, bilişsel işlevler üzerindeki olumsuz etkilerini de düzelttiği bildirilmiştir (English ve ark. 2010).

Lakozamid de hayvan modellerinde nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiş, şizofreniye ve strese bağlı anksiyeteyi azaltıcı, analjezik etkisi de olabileceği iddia edilen (McCleane 2010) yeni bir antiepileptiktir (Higgins ve ark. 2009, Patyar ve Medhi 2010).

Ketiyapin kullanan iki BB hastasında tedaviye valproat eklenmesiyle deliryum geliştiği bildirilmiştir (Huang ve Wei 2010); böyle beklenmedik durumlara karşı dâima hazırlıklı olunmalıdır.

ANTIANKSİYETE İLÂÇLAR ve BZD

Aslında yaygınlığının çok altında tanı koyulabilen YAB tedavisinde BZD, azapironlar, antidepresanlar, antihistaminikler, alfa-2-delta ligandları, APler, buspiron, venlafaksin, duloksetin, fluoksetin, essitalopram, olanzapin, paroksetin, pregabalin, ketiyapin ve risperidon kullanılmış ama hâlen hiç birinin "bitirici" olduğu gösterilememiştir ve klinik tecrübe çok önem taşımaktadır (Sedepe ve ark. 2003, Pollack ve ark. 2006, Zohar 2009, Davidson ve ark. 2010, Lorenz 2010). Aynı şey PB, TSSB gibi diğer anksiyete bozuklukları için de geçerlidir (Ravindran ve Stein 2010). Kellner (2010) OKB hastalarının yarısının SSGİlere veya klomipramin'e ve AP güçlendirmesine yeterince cevap vermediklerine dikkat çekerek, glutamaterjik ajanlar gibi yeni ilâçlara ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır.

Mirtazapin, reboksetin, milnasipran ve duloksetin'in PB'da anlamlı bir etkililiklerinin olmadığı da yakınlarda vurgulanmıştır (Serretti ve ark. 2011).

Meselâ duloksetin'e bir bağlı TD ve tardif distoni vak'ası bildirilmiştir (Chen ve ark. 2010). Bunun gibi pek çok beklenmedik ve istenmeyen yan etki literatürde mevcuttur.

Son zamanlarda BZDlere bir "iltifat" furyası başlamakta gibi... Diğer psikotropaların muhtelif yan ve istenmeyen etkileri hakkında bilgiler arttıkça, bu arayış hiç de şaşırtıcı değil (Ladouceur 2010, Smith ve Tett 2010). Bu arayışlar şizofrenide (Lostra ve ark. 2010) ve monoterapi hâlinde MDB'da (Lai ve ark. 2010) bile gündeme gelmeye başlamıştır. Bilişsel güçlendiricilerin tedaviye dirençli anksiyete bozukluklarında yeri olabileceği bildirilmektedir (Hofmann ve ark. 2010).

AD İLÂÇLAR

TSA, SSGİ, SNGİ ve diğer ilâçların yanı sıra, bâzen

beklenmedik antidepresan etkiler APlar ile de (meselâ olanzapin monoterapisiyle) görülebilmektedir (Ceylan ve ark. 2010). Aripiprazol tek başına veya -daha ziyâde- diğer ADla beraber 1-4 mg/gün dozlarında çok etkili olabilmektedir (Savaş ve Kocamer 2010, Çetin 2010). Bu konudaki çalışmalara dâima ihtiyatla yaklaşmak gerekir (Citrome 2010).

İştah ve kilo alma konusunda Serretti ve arkadaşlarının (2010) yakınlarda neşredilen meta-analizlerinde sâdece amitriptilin, mirtazapin ve paroksetin'in en fazla kilo alma riskini taşıdığı, bupropion'la bir miktar kilo kaybı görüldüğü, fluoksetin'le görülen kilo azalmasının sâdece tedavinin akut fazına münhasır olduğu bildirilmiştir. Gene de her hastada ayrı değerlendirme yapılmalıdır. Senelerdir 60 mg/gün mirtazapin ile tam remisyonda seyreden 60 yaşının üzerindeki bir erkek hastamızda hiç şişmanlama ve dislipidemi veya kan şekeri bozulması olmadı.

SSGİlerle venlafaksin, reboksetin, mirtazapin, duloksetin, bupropion, desvenlafaksin ve agomelatin'in cinsel yan etkileri kıyaslandığında bupropion ve duloksetin'in daha az yan etki yaptığı, reboksetin'in ise çok daha az yan etkisi olduğu görülmüştür. Bupropion ve etkili olduğu yazılan agomelatin (Lam 2010), venlafaksin'den çok daha az yan etki yaparken, mirtazapin'in SSGİlere göre bir avantajı bulunmamış, desvenlafaksin için ise yeterli veri bulunmamıştır (Schweitzer ve ark. 2009).

Bupropion oldukça güvenilir bir ilaç olmakla beraber, psikotik bozukluklara yol açabilmektedir. İlginç olarak, bunlar 300 mg/günlük dozdan ortalama 10 gün sonra ortaya çıkmakta, vak'aların üçte birinde DD bozukluğu hikâyesi bulunmaktadır. Tabloda işitsel, görsel ve kinestetik hallüsinasyonlara rastlanır; bâzılarında mistik, paranoid tablolar, deliryum görülebilir. Bunlar amfetaminler gibi DAomimetik ajanların yol açtığı toksik/organik tablolara benzemekte, bupropion kesildikten 10 gün sonra genellikle düzelmektedir. Aradaki dönemde DA antagonistleri yerine BZD denenebilir (Javelot ve ark. 2010).

Hakkında çok olumlu önceki araştırmalara ve neşriyata rağmen, yayınlanmayan ve tarafgir olan çalışmaların yakınlarda yapılan bir meta-analizinde, reboksetin'in etkisiz, hâtta potansiyel olarak zararlı bir ilaç olduğu açığa çıkarılmıştır (Eyding ve ark. 2010)! Çok ilginç bir başka meta-analizde de (Nakagawa ve ark. 2009) milnasipran'ın diğer ADlara hiçbir üstünlüğünün veya yetersizliğinin olmadığı açıklanmıştır. Bir vak'ada milnasipran'a bağlı olarak âni gelişen prostatizm bildirilmiştir (Akpınar 2009). Daha önce üç kez depresyon nedeniyle yatışı yapılan 64 yaşında bir ka-

dına milnasipran ile birlikte EKT uygulanması sırasında gelişen hipomanik kayma görülmüş olması da ilgi çekicidir (Vardar ve Çöl 2009).

Ülkemizde geriye dönük yapılmış bir ön çalışmada, ADlarla tedavi edilen BB depresif dönemlerin antidepresanla tedavi edilmeyenlerden daha iyi tedavi sonucu getirmediği görülmüştür (Altınbaş ve ark. 2010).

Bir SNRİ olan desvenlafaksin (50 mg/gün), ana molekülü olan venlafaksin'den farklı olarak, dozla orantılı verilmemekte, hem MDBde hem de nöropatik ağrıda ümit vaat etmektedir (Lieberman ve Massey 2010). Doğal veya tıbbî menopoz sonrası görülen al basmalarında da etkilidir (Sideras ve Loprinzi 2010). "Tolerans" veya "etki kaybı" terimleri genellikle hızlı metabolize ediciler için kullanılır ve böyle vak'alarda terapötik ilaç serum düzeylerine bakılmalıdır. Karaciğerde sitokrom P450 enzimleri, ezcümle CYP2D6 ve CYP2C19 enzimleri pek çok ilacı metabolize ederken, desvenlafaksin bu yolla metabolize edilmediği için rasyonel bir alternatiftir. Kısa ve uzun dönemde kilo alınmasına sebep olmaz (Tourikan ve ark. 2010). Desvenlafaksin glikoprotein (P-gp) permeabilitesini de hemen hiç etkilemediği için yan etki, ilaç-ilâç etkileşimleri açısından da güvenle kullanılabilir (Nichols ve ark. 2010). Buna mukabil, Parker ve arkadaşları (2010), CYP2C19 hızlı metabolizeri olup desvenlafaksin alan 5 hastalarında etkiye karşı tolerans geliştiğini tesbit etmişlerdir. Her ne kadar hemen bütün SSGİler ve SNGİler nâdiren platelet agregasyonunu bozabiliyorlarsa da, desvenlafaksin kullanan bir vak'ada akkiz hemofili A geliştiği, ilâcın kesilip Faktör VIIa ve prednizolon tedavisiyle hastanın kurtulduğu bildirilmiştir (Shaligram ve ark. 2010). Farmakodinamik etkileşimlerle SS, Q-T uzaması da polifarmasinin getirdiği tehlikeler arasındadır; bitkisel ve zararsız diye satılan St. John's wort (Sarı Kantaron: Hypericum perforatum) MDB tedavisiyle ilgili meta-analizlerde plasebodan üstün bulunduğu ve sıradan ADlar kadar etkili olduğu ve daha az yan etkisinin görüldüğü, gebelikte ve süt verilirken kullanılabileceği bildirilmişse de, bu araştırmaların ekserisi Almanca konuşulan ülkelerde yapılmıştır. CYP substratlarında değişikliklere yaparak, tehlikeli ilaç-ilâç etkileşimlerine yol açabilmektedir (Schellander ve Donnerer 2010, Howland 2010).

Yeni potansiyel AD ajanlar arasında üçlü monoamin geri-alım inhibitörleri, glutamaterjik ve nikotinik reseptör temelli tedaviler, nörogenez/nöro-koruma temelli tedaviler, galanin üzerinden etki gösteren ajanlar (Ogren ve ark. 2006) ve antiglikokortikoid tedaviler bulunmaktadır (Doksat 2008, Chang ve Fava 2010, Thase 2010). Opiatlar da adaylar arasındadır. (Berrocoso ve ark. 2009).

OKB ve İMPULSİVİTE SPEKTRUMU BOZUKLUKLARI İLÂÇLARI

Olanzapin'in obsesif-impulsif kontrol bozuklukları spektrumundan-psikoz trikotillomaniye (Rapunzel sendromu) oldukça iyi geldiği bildirilmiştir (Van Ameringen ve ark. 2010). Benzeri "başarılı" sonuçlara pek çok ADla, okskarbazepin'le, keza davranışçı tekniklerle ve hipnozla (Iglesias 2003, Nash ve Barnier 2008), en önemlisi de çok yönlü bir tedavi plânlamasıyla da ulaşılabilmektedir (Banks-Davis 1918, Little 1920, Perlman 1947, Medansky ve Handler 1981, Jones ve ark. 2010, Leombruni ve Gastaldi 2010). Tedaviye dirençli TSSB'de olanzapin faydalı bulunmuştur (Jakovljevi ve ark. 2006).

BİLİŞSEL KUVVETLENDİRİCİLER ve DEMANS İLÂÇLARI

Hâlen kolinesteraz inhibitörü donepezil, rivastigmin ve galantamin'in yanı sıra, elimizde NMDA reseptör antagonisti memantin mevcuttur. Donepezil ile memantin'in birlikte verilmesinin tek başına donepezil'den daha etkili olduğu gözlenmiştir. Uygun gördüğü takdirde memantin diğer üç ilâçtan biriyle birlikte verilebilir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri özel olarak Alzheimer Hastalığı'nı tedavi etmek için geliştirilmiştir. Diğer yandan, Lewy cisimli demans ve vasküler demansta, Parkinson-demans kompleksi'nde, hâtta hafif bilişsel bozulmada, Down sendromunda, progresif supranüleer felçte, saf vasküler demansta, frontotemporal demansta, Huntington hastalığında, multipl sklerozda, epilepside, deliryumda, travmatik beyin hasarında, şizofrenide ve BBta etkili olabileceklerini gösteren bulgular bildirilmiştir. Memantin'in vasküler demanslı hastalarda etkili olabileceği yazılmışsa da ilâç, sâdece Alzheimer hastalığı tedavisi için lisans almıştır. Bunların kime ve nasıl verileceğinin hem bireysel, hem de farmakoeconomik nüansları vardır (Cappell ve ark. 2010, Lerner 2010). Psikostimülanlar genel olarak demans için pek gelecek vaat etmemektedirler (Dolder ve ark. 2010) ama modafinil 100 mg/gün dozlarında ihtiyatla denenebilir (Randall ve ark. 2004). Ginkgo biloba'nın marjinal bir etkisi olduğu yazılır (Dartigues ve ark. 2007, Andriet ve ark. 2008, Kurz ve ark. 2004). Hiçbir ilâç hastanın ilerlemesini durdurmadığı için, artık son evrelere girerken ve hasta da haplara vs. tahammül edemezse, âilenin, bakıcıların da fikrini alarak ilâçları kesmek en doğrusu olacaktır (Crutchfield 2008). Esasen, hepatotoksitesi sebebiyle piyasadan çekilen takrin'le başlayıp bugünlerde vardığımız noktada, Alzheimer hastalığında hangi tedavinin ne kadar ve ne süre etkili olduğu da çok tartış-

malıdır (Marlatt ve ark. 2005).

Bu klâsik bilgilere rağmen, bilhassa vasküler demansın çok heterojen etiyolojisi de dikkate alındığında, bu ilâçların hiç birinin etkili olduğu gösterilememiştir; kan basıncının kontrolü daha fazla işe yarar. Yâni donepezil, rivastigmin, galantamin ve memantin'in vasküler demanstaki etkisi hâlen ispatlanabilmiş değildir (Zekry 2009)!

Lewy cisimli demansta ise elimiz kolumuz âdeta tamamen bağıldır kolinesteraz inhibitörlerinin de etkililiği tartışmalıdır (Mosimann ve McKeith 2003). Emre ve arkadaşları (2010) çok merkezli bir çalışmada memantin'in hafif ilâ orta Lewy cisimli demans vak'alarına iyi gelebileceğini bildirmişlerdir ama yeterince teyit edilmedikçe, bu tür çalışmalara dâima ihtiyatla yaklaşılmasında fayda vardır.

Frontotemporal demansla Lewy cisimli demansın ayrıncı tanısında da sorunlar yaşanabilmektedir (de Boyson ve ark. 2010). Lewy cisimli demansla Parkinson demans kompleksi de Alzheimer hastalığından sonra en sık rastlanan demans tipleri olmakla beraber, başlarda çok kolay karıştırılırlar, tanı atlanır (Mollenhauer ve ark. 2010). Parkinson demans kompleksinde dopaminerjik yaklaşım büyük önem taşıırken, frontotemporal demansta (davranış bozukluğu önde gelen tip, semantik demans tipi ve progresif akıcı olmayan afazi tipleri) SSGİler, çok küçük doz (msl. 12.5 mg/gün ketiyapin) antipsikotikler, galantamin veya memantin davranış kontrolü üzerinde oldukça etkili olabilir ama hastalığın tabii seyrini etkileyemezler (Cardarelli ve ark. 2010).

En son olarak İngiliz Psikofarmakoloji Birliği şu bildiriye neşretti (O'Brien ve Burns 2010): Beyin görüntülemesi tanıda önem taşır; hafif ilâ orta derecede Alzheimer hastalığında kolinesteraz inhibitörleri (donepezil, rivastigmin, galantamin) etkilidir. Memantin orta ilâ şiddetli derecede Alzheimer hastalığında etkilidir. Yeni kanıtlar ortaya konmadıkça, statinler, antiinflamatuvar ilâçlar, E vitamini ve Ginkgo biloba Alzheimer hastalığından korunmada ve tedavisinde etkisizdir. Hafif bilişsel bozulmada kolinesteraz inhibitörleri ve memantin etkisizdir. Frontotemporal demansta kolinesteraz inhibitörleri etkisizdir ve ajitasyona yol açabilir fakat SSGİler davranışsal (bilişsel değil) sorunlara iyi gelebilir. Lewy cisimli demanslarda (Parkinson demans kompleksi ve Lewy cisimli demansta) bilhassa nöropsikiyatrik semptomlar için kolinesteraz inhibitörleri ve memantin verilmelidir. Demansın başlangıcını geciktirmek veya ilerlemesini durdurmakta herhangi bir müdahalenin etkili olduğuna dâir bir kanıt yoktur. Bâzi psikolojik müdahaleler bilişsel ve bilişsel

olmayan semptomlara iyi gelebilir. Amiloid ve/veya tau depozisyonunu azaltacak yeni farmakolojik stratejiler üzerinde çalışılmaktadır ama henüz kesinlik kazanmış hiçbir şey yoktur.

Posterior kortikal atrofi beynin ağırlıklı olarak parietal ve oksipital bölgelerinin etkilendiği bir demans sendromudur. Başlangıç dönemlerinde vizüospasyal sorunlarla başlar. Bulgular yanlılıkla oküler nedenlere atfedilir. Bildik objeleri kullanmada zorluk, yol işaretlerinin yorumlanmasında, bildik yolların bulunmasında güçlükler görülür. Praksik, konstrüksiyonel bozuklular, giyinme apraksisi, okuma yazma güçlükleri gibi bulgular görülür. Klinik bulgular Balint sendromu, Gerstmann sendromu özellikleri gösterebilir. Hastalığın ilerlemesiyle demans gelişir. Hastalığın ana klinik görünümü Balint sendromu, Gerstmann sendromu, vizüel agnozi, aleksi, agrafi ve transkortikal sensoriyel afaziye içerir (Arpacı 2009, Çolakoglu ve ark. 2010). Bunlar genellikle tedavide nâçar kalınan sendromlardır.

TARTIŞMA

Çağımız vahşi kapitalizmin kural tanımaz ve etik değerleri kaale almaz bir şekilde her alanda dünyayı kuşattığı bir dönem! Hormonlu gıdalardan tutun da, genetiğiyle oynanmış organizmaların bizlere “yutturulduğu”, neyin doğru neyin yalan olduğunun tefrikinin çok müşkül olduğu bir çağın içindeyiz.

Hele yeni “spektrum (yelpaze)” anlayışıyla bakarsak, DD, anksiyete bozuklukları, psikotizm ve diğer somatik tedaviden fayda görebilecek hastalıklar neredeyse bütün dünyanın üçte birinde mevcuttur. Bu da muazzam bir pazar demektir!

Güvenilir temel kitaplar daha ziyade klâsikleşmiş ve kanıta dayalı bilgileri nakleder ama yenilikleri de takip etmek gerekir (Nemeroff ve Schatzberg 2009). Maudsley (Taylor ve ark. 2009) ve Meyler gibi (Aronson 2009) sıklıkla güncellenen kitapları da sürekli olarak takip etmekte büyük fayda vardır.

SONUÇ

Tabiplerin hikmetle tanışıp hekim hâline gelebilmeleri için, her türlü yeniliği ve iltifatı ihtiyatla karşılamaları, ilk duyduklarına asla inanmayıp, gelişmeleri yeterince takip ettikten sonra kendi kararlarını vermeleri şarttır. Çocuklar gibi hassas yaş gruplarında bu vâkıa daha da önem kazanıyor (Sondheimer 2010). Bu sırf etik değil, pratik açıdan da pek mühimdir çünkü malpraktis yasaları ve açılacak davalar, yaşadığımız ve artarak yaşayacağımız medikolegal sorunlar çığ gibi büyümektedir...

KAYNAKLAR

- Akdağ HA, Kısa C, Göka E (2010) Klozapine dirençli şizofreni hastalarında güçlendirme yaklaşımları: bir gözden geçirme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*; 11: 343-350.
- Akpınar A (2009) Milnasipran tedavisine bağlı ani gelişen prostatizm: bir olgu sunumu. *Türk Psikiyatri Dergisi*; 20: 403-405.
- Aldemir E, Akdeniz F (2009) Valproatın erkek üreme işlevleri üzerine etkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*; 20: 376-384.
- Alphs L, Gopal S, Karcher K, Kent J, Sliwa JK, Kushner S, Numamah I, Singh J (2010) Are the long-acting intramuscular formulations of risperidone or paliperidone palmitate associated with Post-Injection Delirium/Sedation Syndrome? An Assessment of Safety Databases. *Curr Drug Saf*; Nov 2. [Epub ahead of print]
- Altınbaş K, Oral TE, Smith D, Craddock N (2010) İki uçlu depresyon tedavisinde duygudurum dengeleyici ve antidepresan etkilerinin karşılaştırılması: geriye dönük bir dosya taraması. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*; 23: 115-120.
- Arpacı B (2009) Posterior (bilateral parietooksipital) kortikal atrofi: bir olgu sunumu. *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi*; 46: 192-196.
- Aydemir Ö, Uluşahin A, Akdeniz F (editörler) (2010) İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Amaladoss A, Roberts N, Amadoloss F (2010) Evidence for use of mood stabilizers and anticonvulsants in the treatment of nonaffective disorders in children and adolescents. *Clin Neuropharmacol*; 33: 303-311.
- Andriet S, Ousset PJ, Coley N, Ouzid M, Mathiex-Fortunet H, Vellas B, GuidAge study GROUPE (2008) GuidAge study: a 5-year double blind, randomised trial of EGB 761 for the prevention of Alzheimer's disease in elderly subjects with memory complaints. i. rationale, design and baseline data. *Curr Alzheimer Res*; 5: 406-415.
- Alphs L, Gopal S, Karcher K, Kent J, Sliwa JK, Kushner S, Numamah I, Singh J (2010) Are the long-acting intramuscular formulations of risperidone or paliperidone palmitate associated with post-injection delirium/sedation syndrome? An Assessment of safety databases. *Curr Drug Saf*; Nov 2. [Epub ahead of print].
- Alptekin K (2008) Şizofreni tedavisinde yeni kuşak antipsikotikler: dopamin sistemi dengeleyicileri ve aripiprazol. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*; 18(Ek 1):0-0.
- Ardizzzone I, Nardecchia F, Marconi A, Carratelli TI, Ferrara M (2010) Antipsychotic medication in adolescents suffering from schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychopharmacol Bull*; 43:45-66.
- Aronson JK (editör) (2009) Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs. Elsevier.
- Aydemir Ö (2009) Şizofrenide işlevsellik ve paliperidon: Bireysel ve toplumsaf performans ölçeği ile yapılan çalışmaların gözden geçirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*; 19(Ek 2): 335-340.
- Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL (2010) Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry*; 18: 143-157.

- Banks-Davis HJ (1918) Case of Trichotillomania with delusions of nasal origin. *Proc R Soc Med*; 11(Laryngol Sect): 166-167.
- von Bardeleben U, Benkert O, Holsboer F (1987) Clinical and neuroendocrine effects of zotepine--a new neuroleptic drug. *Pharmacopsychiatry*; 20 (1 Spec No): 28-34.
- Basu R, Brar JS (2006) Dose-dependent rapid-onset akathisia with aripiprazole in patients with schizoaffective disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*; 2: 241-243.
- Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H (2010) A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*; 127: 19-30.
- Berrococo E, Sánchez-Blázquez P, Garzón J, Mico JA (2009) Opiates as antidepressants. *Curr Pharm Des*; 15: 1612-1622.
- Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, Lim P, Remmerie B, Hough DW (2010) Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: A randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord*; Oct 12. [Epub ahead of print].
- Blazer DG, Steffens DC (editörler) (2009) Textbook of Geriatric Psychiatry, Fourth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, Adson D, Datto C, Raines S, Earley W, Eriksson H (2010) Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord*; Aug 4. [Epub ahead of print].
- Cañas F, Möller HJ (2010) Long-acting atypical injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf*; 9: 683-697.
- Consoli A, Benmiloud M, Wachtel L, Dhossche D, Cohen D, Bonnot O (2010) Electroconvulsive therapy in adolescents with the catatonia syndrome: efficacy and ethics. *J ECT*; 26: 259-265.
- De Boysson C, Belleville S, Phillips NA, Johns EK, Goupil D, Souchay S, Bouchard R, Chertkow H (2010) False recognition in Lewy-body disease and frontotemporal dementia. *Brain Cogn*; Nov 19. [Epub ahead of print].
- Cappell J, Herrmann N, Cornish S, Lanctôt KL (2010) The pharmacoeconomics of cognitive enhancers in moderate to severe Alzheimer's disease. *CNS Drugs*; 24: 909-927.
- Cardarelli R, Kertesz A, Knebl JA (2010) Frontotemporal dementia: a review for primary care physicians. *Am Fam Physician*; 82: 1372-1377.
- Carpenter WT Jr (2007) Schizophrenia: disease, syndrome, or dimensions? *Fam Process*; 46: 199-206.
- Cascade E, Kalali AH, Mehra S, Meyer JM (2010) Real-world data on atypical antipsychotic medication side effects. *Psychiatry (Edgmont)*; 7: 9-12.
- Ceylan MF, Kul M, Kultur SE, Kilicaslan A (2010) Major depression with catatonic features in a child remitted with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 20: 225-227.
- Chang JS, Moon E, Cha B, Ha K (2010) Adjunctive lamotrigine therapy for patients with bipolar II depression partially responsive to mood stabilizers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 34: 1322-1326.
- Chang T, Fava M (2010) The future of psychopharmacology of depression. *J Clin Psychiatry*; 71: 971-975.
- Chen HK, Wu BJ, Shao CH (2010) Drug-induced Pisa syndrome associated with aripiprazole during clozapine treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 34: 707-708.
- Chen PY, Lin PY, Tien SC, Chang YY, Lee Y (2010) Duloxetine-related tardive dystonia and tardive dyskinesia: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*; 32: 646.e9-646.e11.
- Church CO, Callen EC (2009) Myxedema coma associated with combination aripiprazole and sertraline therapy. *Ann Pharmacother*; 43: 2113-2116.
- Cinconetta SL, Rodefer JS (2010) Emerging role of sertindole in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*; 6: 429-441.
- Citrome L (2010) Adjunctive aripiprazole, olanzapine, or quetiapine for major depressive disorder: an analysis of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Postgrad Med*; 122: 39-48.
- Coyle JT, Balu D, Benneyworth M, Basu A, Roseman A (2010) Beyond the dopamine receptor: novel therapeutic targets for treating schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*; 12: 359-382.
- Crespi BJ (2010) Revisiting Bleuler: relationship between autism and schizophrenia. *Br J Psychiatry*; 196: 495; author reply 495-496.
- Cristancho MA, Thase ME (2010) The role of quetiapine extended release in the treatment of bipolar depression. *Adv Ther*; 27: 774-784.
- Crutchfield D (2008) Discontinuing Alzheimer's disease drug therapy: why, when, and how. *Director*; 16: 19-21.
- Çetin M (2010) Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. Tedaviye dirençli depresyonlarda yeni antipsikotiklerin yeri; 20(Ek 1): 15-25.
- Çetin M, Arıcıoğlu F (2010) Farmakoekonomi ve psikiyatrideki önemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*; 20: 1-4.
- Çolakoğlu BD, Kurt P, Kaya GÇ, Yener G (2010) Farklı bir demans sendromu: posterior kortikal atrofi: klinik, kognitif değerlendirme ve beyin SPECT bulguları. *Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi*; 47: 201-206.
- Dartigues JF, Carcaillon L, Helmer C, Lechevallier N, Lafuma A, Khoshnood B (2007) Vasodilators and nootropics as predictors of dementia and mortality in the PAQUID cohort. *J Am Geriatr Soc*; 55: 395-399.
- Davidson JR, Feltner DE, Dugar A (2010) Management of generalized anxiety disorder in primary care: identifying the challenges and unmet needs. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*; 12.
- De Fazio P, Girardi P, Maina G, Mauri MC, Mauri M, Monteleone P, Perini GL, Perugi G, Rossi A (2010) Aripiprazole in acute mania and long-term treatment of bipolar disorder: a critical review by an Italian working group. *Clin Drug Investig*; 30: 827-841.
- Demily C, Choinard VA, Choinard G (2010) [Iatrogenic psychiatric-like symptoms recognition]. [Article in French]. *Encephale*; 36: 417-424.
- Desmarais JE, Beuclair L, Margolese HC (2010) Switching from Brand-Name to Generic Psychotropic Medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther*; Nov 30. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00210.x. [Epub ahead of print].
- Detke HC, McDonnell DP, Brunner E, Zhao F, Sorsaburu S, Ste-

- faniak VJ, Corya SA (2010) Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases. *BMC Psychiatry*; 10: 43.
- Dilbaz N, Darçın AE (2009) Antipsikotik ilaçlarla tedavide yeni bir teknoloji; paliperidon. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*; 19(Ek 2): 316-325.
- Doksat MK (2008) Üçüncü Nesil Antidepresanları Kullanma Kılavuzu. İstanbul: Sigma Publishing.
- Dolder CR, Davis LN, McKinsey J (2010) Use of psychostimulants in patients with dementia. *Ann Pharmacother*; 44: 1624-1632.
- Doran CM (2008) *The Hypomania Handbook - the Challenge of Elevated Mood*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- El-Mallakh RS, Elmaadawi AZ, Loganathan M, Lohano K, Gao Y (2010) Bipolar disorder: an update. *Postgrad Med*; 122: 24-31.
- Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, DestéeA, Tolosa E, Kutzelnigg A, Ceballos-Baumann A, Zdravkovic S, Bladström A, Jones R; 11018 Study Investigators (2010) Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*; 9: 969-977.
- Englisch S, Esser A, Enning F, Hohmann S, Schanz H, Zink M (2010) Augmentation with pregabalin in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*; 30: 437-440.
- Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T, Kerekes MF, Gerken M, Wieseler B (2010) Rboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*; 341: c4737. doi: 10.1136/bmj.c4737.
- Fanton J, Gleason MM (2009) Psychopharmacology and preschoolers: a critical review of current conditions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*; 18: 753-771.
- Fountoulakis KN, Vieta E, Schmidt F (2010) Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: A meta-analysis. *J Affect Disor*; Oct 30. [Epub ahead of print].
- Fraguas D, Correll CU, Mercán-Najaro J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, Arango C (2010) Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: Comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol*; Aug 9. [Epub ahead of print].
- Friedman JH (2010) Tardive dystonia due to aripiprazole use in a neuroleptic-naïve patient. *J Clin Psychiatry*; 71: 652-623.
- Furuse T, Hashimoto K (2010) Fluvoxamine for aripiprazole-associated akathisia in patients with schizophrenia: a potential role of sigma-1 receptors. *Ann Gen Psychiatry*; 9: 11.
- Galbaly M, Roberts M, Buist A; Perinatal Psychotropic Review Group (2010) Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*; 44: 967-977.
- Gale S, Croasdell G (2010) 28th Annual JPMorgan Healthcare Conference--Forest Laboratories and Icacgen. *IDrugs*; 13: 145-148.
- Gelder MG, Andreasen NC, López-Ibor Jr J, Geddes JR (editör-ler) (2009) *New Oxford Textbook of Psychiatry*, Second Edition. New York: Oxford University Press.
- Gentile S (2011) Drug treatment for mood disorders in pregnancy. *Curr Opin Psychiatry*; 24: 34-40.
- Géraud M (2007) [Emil Kraepelin: a pioneer of modern psychiatry. On the occasion of the hundred and fiftieth anniversary of his birth] [Article in French] *Encephale*; 33(4 Pt 1): 561-567.
- Goodwin FK, Jamison KR (editörler) (2007) *Manic-Depressive Illness, Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Oxford: Oxford University Press.
- Gönül AS, Eker Ç, Şimşek F (2009) Antipsikotiklerin güvenilirlik ve tolerabilitesine yeni bir yaklaşım. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*; 19(Ek 2): 326-334.
- Green B (2009) Zolopine: a clinical review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*; 5: 181-186.
- Greenaway M, Elbe D (2009) Focus on aripiprazole: a review of its use in child and adolescent psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*; 18: 250-260.
- Gründer G (2010) Cariprazine, an orally active D2/D3 receptor antagonist, for the potential treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression. *Curr Opin Investig Drugs*; 11: 823-832.
- Hahn MK, Remington G, Bois D, Cohn T (2010) Topiramate augmentation in clozapine-treated patients with schizophrenia: clinical and metabolic effects. *J Clin Psychopharmacol*; 30: 706-710.
- Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO (editörler) (2008) *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry*, Fifth Edition. Arlington, VA: The American Psychiatric Publishing, Inc.
- Hall DA, Agarwal P, Griffith A, Segro V, Seeberg LC (2009) Movement disorders associated with aripiprazole use: a case series. *Int J Neurosci*; 119: 2274-2279.
- Hanson E, Healey K, Wolf D, Kohler C (2010) Assessment of pharmacotherapy for negative symptoms of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*; 12: 563-571.
- Harrington CA, English C (2010) Tolerability of paliperidone: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*; 25: 334-341.
- Hashimoto K, Sudo T, Hirano M, Motomura H, Tagawa K, Nishihiro S, Uemura K, Yoshimoto S (2006) Efficacy and safety of zolopine for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*; 87: 332-333.
- Hazell P (2009) Depression in children and adolescents. *Clin Evid (Online)*; 2009. pii: 1008.
- Higgins GA, Breyse N, Undzys E, Kuo C, Joharchi N, Derksen DR, Xin T, Isaac M, Slassi M (2009) The anti-epileptic drug lacosamide (Vimpat) has anxiolytic property in rodents. *Eur J Pharmacol*; 624: 1-9.
- Hofmann SG, Smits JA, Asnaani A, Gutner CA, Otto MW (2010) Cognitive Enhancers for Anxiety Disorders. *Pharmacol Biochem Behav*. Dec 3. [Epub ahead of print].
- Houston JP, Tohen M, Degenhardt EK, Jamal HH, Liu LL, Ketter TA (2009) Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*; 70: 1540-1547.

- Huang CC, Wei IH (2010) Unexpected interaction between quetiapine and valproate in patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry*; 32: 446.e1-2.
- Howland RH (2010) Update on St. John's Wort. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*; 48: 20-24.
- Iglesias A (2003) Hypnosis as a vehicle for choice and self-agency in the treatment of children with Trichotillomania. *Am J Clin Hypn*; 46: 129-37.
- Ingelfinger FJ (1972) Professorial achievement: Robert W. Wilkins. *N Engl J Med*; 287: 44.
- Jakovljević M, Sagud M, Mihaljević-Peles A (2006) Olanzapine in the treatment-resistant, combat-related PTSD—a series of case reports. *Acta Psychiatrica Scandinavica*; 26: 45-49.
- Javelot T, Javelot H, Baratta A, Weiner L, Messaoudi M, Lemoine P (2010) [Acute psychotic disorders related to bupropion: Review of the literature.] [Article in French]. *Encephale*; 36: 461-471.
- Jones GC, Coutinho K, Anjaria D, Hussain N, Dholakia R (2010) Treatment of recurrent Rapunzel syndrome and trichotillomania: case report and literature review. *Psychosomatics*; 51: 443-446.
- Kane JM, Barnes TR, Correll CU, Sachs G, Buckley P, Eudicone J, McQuade R, Tran QV, Pikalov A 3rd, Assunção-Talbot S (2010) Evaluation of akathisia in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar I disorder: a post hoc analysis of pooled data from short- and long-term aripiprazole trials. *J Psychopharmacol*; 24: 1019-1029.
- Kane JM, Correll CU (2010) Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*; 71: 1115-1124.
- Kannan R, Molina DK (2008) Olanzapine: a new risk factor for pulmonary embolus? *Am J Forensic Med Pathol*; 29: 368-370.
- Kemp DE, Calabrese JR, Tran QV, Pikalov A, Eudicone JM, Baker RA (2010) Metabolic syndrome in patients enrolled in a clinical trial of aripiprazole in the maintenance treatment of bipolar I disorder: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*; 71: 1138-1144.
- Karamustafaloğlu KO, Karamustafaloğlu N (2008) Şizofreni hastalarında aripiprazol'ün tolerabilitesi ve güvenirliliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*; 18(Ek 1): 0-0.
- Karamustafaloğlu KO (2009) Şizofreni tedavisinde yeni hedefler: paliperidon. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*; 19(Ek 2): 341-342.
- Katzman Ma, Brawman-Mintzer O, Reyes EB, Olausson B, Liu S, Eriksson H (2010) Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*; Sep 28. [Epub ahead of print].
- Kellner M (2010) Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Dialogues Clin Neurosci*; 12: 187-197.
- Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK (2010) Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry*; 197: 266-271.
- Kemp DE, Ganocy SJ, Brecher M, Carlson BX, Edwards S, Eudicone JM, Evoniuk G, Jansen W, Leon AC, Minkwitz M, Pikalov A, Stassen HH, Szegeci A, Tohen M, Van Willigenburg AP, Calabrese JR (2010) Clinical value of early partial symptomatic improvement in the prediction of response and remission during short-term treatment trials in 3369 subjects with bipolar I or II depression. *J Affect Disord*; Nov 9. [Epub ahead of print].
- Kibbey KJ, Roberts AM, Nicholson GC (2010) Diabetic ketoacidosis and elevated serum lipase in the setting of aripiprazole therapy. *Diabetes Care*; 33: e96.
- Kim SW, Shin IS, Kim JM, Bae KY, Yang SJ, Yoon JS (2010) Effectiveness of switching from aripiprazole to ziprasidone in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*; 33: 121-125.
- Kin KH, Chen YJ, Lin YT, Hsueh WC, Lu CL, Yen MH, Liao KC (2010) Serious generalized tonic-clonic seizures induced by aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 34: 231-232.
- Kiss B, Horváth A, Némethy Z, Schmidt E, Laszlovsky I, Bugovics G, Fazekas K, Hornok K, Orosz S, Gyertyán I, Agai-Csongor E, Domány G, Tihanyi K, Adham N, Szombathelyi Z (2010) Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther*; 333: 328-340.
- Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S (2008) Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; 258 Suppl 2: 74-84.
- Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, Kissling W, Leucht S (2010) Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*; 3: CD006654.
- Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, Leucht S (2010) Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*; 1: CD006628.
- Kontos N, Quergues J, Freudenreich O (2006) The problem of the psychopharmacologist. *Acad Psychiatry*; 30: 218-226.
- Kuloglu M, Ekinci O, Albayrak Y, Caykoğlu A (2010) Benefits of switching women schizophrenic patients to aripiprazole: a case study and brief review of the literature. *Arch Womens Ment Health*; 13: 443-447.
- Kurz A, Van Baelen B (2004) Ginkgo biloba compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: a review based on meta-analyses by the cochrane collaboration. *Dement Geriatr Cogn Disord*; 18: 217-226.
- Ladouceur R (2010) Benzodiazepines: good or bad medicine? [Article in English, French] *Can Fam Psychian*; 56: e398-406. Comment on: *Can Fam Psychian*; 56: 1097, 1099.
- Lai IC, Wang MT, Wu BJ, Wu HH, Lian PW (2010) The use of benzodiazepine monotherapy for major depression before and after implementation of guidelines for benzodiazepine use. *J Clin Pharm Ther*; Nov 10. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01213.x. [Epub ahead of print]
- Lam RW (2010) The importance of early symptom relief in antidepressant treatment: focus on agomelatine. *J Psychopharmacol*; 24(2 Suppl): 27-30.
- Larner AJ (2010) Cholinesterase inhibitors: beyond Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*; 10: 1699-1705.
- Lee HY, Ham BJ, Kang RH, Paik JW, Hahn SW, Lee MS (2010)

- Trial of aripiprazole in the treatment of first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*; 64: 38-43.
- Lee JS, Chung S, Lee JN, Kwon JS, Kim do H, Kim CE, Oh KS, Jeon YW, Lee MS, Lim MH, Chang HR, Kim CY (2010) Efficacy and tolerability of aripiprazole: a 26-week switching study from oral antipsychotics. *Psychiatry Investig*; 7: 189-195.
- Leombruni P, Lavagnino L, Fassino S (2009) Treatment of obese patients with binge eating disorder using topiramate: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*; 5: 385-392.
- Leombruni P, Gastaldi F (2010) Oxcarbazepine for the treatment of trichotillomania. *Clin Neuropharmacol*; 33: 107-108.
- Lieberman DZ, Massey SH (2010) Desvenlafaxine in major depressive disorder: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid*; 4: 67-82.
- Lotstra F, Lestienne S, De Nayer A (2010) [Medicamental treatment of schizophrenia] [Article in French]. *Rev Med Brux*; 31: 226-230.
- Lindenmayer J (2010) Long-acting injectable antipsychotics: focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatr Dis Treat*; 6: 261-267.
- Little EG (1920) Case of Trichotillomania. *Proc R Soc Med*; 13(Dermatol Sect): 123.
- Lorenz RA, Jackson CW, Saitz M (2010) Adjunctive use of atypical antipsychotics for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy*; 30: 942-951.
- Löck J, Delbari A (2010) Management of depression in elderly stroke patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*; 6: 539-549.
- Lua LL, Zhang L (2009) Development of Parkinsonism following exposure to aripiprazole: two case reports. *J Med Case Reports*; 3: 6448.
- Lung FW, Liu CL, Wang CS, Tzeng DS (2009) Adjunctive topiramate treatment for a refractory familial adolescent mania. *World J Biol Psychiatry*; 10: 74-77.
- Mailman RB, Murthy V (2010) Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des*; 16: 488-501.
- Marlatt MW, Webber KM, Moreira PI, Lee HG, Casadesus G, Honda K, Zhu X, Perry G, Smith MA (2005) Therapeutic opportunities in Alzheimer disease: one for all or all for one? *Curr Med Chem*; 12: 1137-1147.
- Martin A, Volkmar FR (editörler) (2007) *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry, A Comprehensive Textbook, Fourth Edition*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- McCleane G (2010) Lacosamide for pain. *Expert Opin Investig Drugs*; 19: 1129-1134.
- McDonnell DP, Detke HC, Bergstrom RF, Kothare P, Johnson J, Stickelmeyer M, Sanchez-Felix MV, Sorsaburu S, Mitchell MI (2010) Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. *BMC Psychiatry*; 10: 45.
- McGlashan TH, Wals BC, Woods SC (2010) *The Psychosis-Risk Syndrome. Handbook for Diagnosis and Follow-up*. Oxford University Press.
- McKeown NJ, Byran JH, Horowitz BZ (2010) Catatonia associated with initiating paliperidone treatment. *West J Emerg Med*; 11: 186-188.
- Medansky RS, Handler RM (1981) *Dermatopsychosomatics: classification, physiology, and therapeutic approaches*. *J Am Acad Dermatol*; 5: 125-136.
- Melnik T, Soares BG, Puga ME, Atallah AN (2010) Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. *Sao Paula Med J*; 128: 141-166.
- Mendhekar DN, Agarwal A (2010) Paliperidone-induced dystonic dysphagia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 22: 451-v.e37-451.e37.
- Messer T, Schmauss M, Spevakne-Goeroecs T, Kungel M, Ebrecht M, Werner C, Modell S (2010) Clinical use of aripiprazole in patients with schizophrenia: a real-life setting results from the German Postmarketing Surveillance Study. *World J Biol Psychiatry*; 11: 231-238.
- Meulien D, Huizar K, Brecher M (2010) Safety and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: pooled data from randomised, double-blind, placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol*; 25: 103-115.
- Meyers BS, Jeste DV (2010) Geriatric psychopharmacology: evolution of a discipline. *J Clin Psychiatry*; 71: 1416-1424.
- Mollenhauer B, Förstl H, Deuschl G, Storch A, Oertel W, Trenkwalder C (2010) Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions. *Dtsch Arztebl Int*; 107: 684-691.
- Mosimann UP, McKeith IG (2003) Dementia with lewy bodies-diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*; 133: 131-142.
- Mossaheb N, Spindelegger C, Asenbaum S, Fischer P, Barnas C (2010) Favourable results in treatment-resistant schizophrenic patients under combination of aripiprazole with clozapine. *World J Biol Psychiatry*; 11: 502-505.
- Muscattello MR, Bruno A, Pandolfo G, Micò U, Settineri S, Zoccali R (2010) Emerging treatments in the management of schizophrenia - focus on sertindole. *Drug Des Devel Ther*; 4: 187-201.
- Nakagawa A, Watanebe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA (2009) Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*; 3: CD006529.
- Nash MR, Barnier AJ (2008) *The Oxford Handbook of Hypnosis - Theory, Research and Practice*. Oxford: Oxford University Press, 445-446.
- Nasrallah HA (2008) Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*; 13: 27-35.
- Nemeroff CB, Schatzberg AF (editörler) (2009) *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, Fourth Edition*. American Psychiatric Publishing.
- Nichols AI, Tourian KA, Tse SY, Paul J (2010) Desvenlafaxine for major depressive disorder: incremental clinical benefits from a second-generation serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*; 6: 1565-1574.
- Niufan G, Tohen M, Qiuging A, Fude Y, Pope E, McElroy H, Ming L, Gaohua W, Xinbao Z, Huichun L, Liang S (2008) Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Affect*

- Disord; 105: 101-108.
- Normala I, Hamidin A (2009) The use of aripiprazole in early onset schizophrenia: safety and efficacy. *Med J Malaysia*; 64: 240-241.
- Ogren SO, Kuteeva E, Hökfelt T, Kehr J (2006) Galanin receptor antagonists: a potential novel pharmacological treatment for mood disorders. *CNS Drugs*; 20: 633-654.
- O'Brien JT, Burns A (2010) Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*; Nov 18. [Epub ahead of print].
- Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuar-de RD, Carson WH, Findling RL (2009) Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*; 124: 1533-1540.
- Owen RT (2010) Olanzapine: a review of rapid and long-acting parenteral formulations. *Drugs Today (Barc)*; 46: 173-181.
- Özen Ş, Dr. Bülbül İ, Soyuçuk E (2010) Psikotik özellikli bipolar bozukluğu olan bir hastada valproatın neden olduğu hipotaktif deliryum Tabloları. *Türk Psikiyatri Dergisi*; 21: 79-84.
- Pae CU, Sohi MS, Seo HJ, Serretti A, Patkar AA, Steffens DC, Masand PS (2010) Quetiapine XR: current status for the treatment of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 34: 1165-1173.
- Parker GB, Brothie HL, Hyett M (2010) Tolerance to desvenlafaxine in rapid metabolizing depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol*; Nov 25. [Epub ahead of print].
- Pasquier de Francieu S, Germain C, Petitjean F (2009) [Aripiprazole induced Parkinsonism: a case report] [Article in French] *Encephale*; 35: 496-498.
- Patyar S, Mehdi B (2010) Lacosamide, a newer antiepileptic. *Neurosciences (Riyadh)*; 15: 3-6.
- Peuskens J, Triverdi JK, Brecher M, Miller F; Study 4 Investigators (2010) Long-term symptomatic remission of schizophrenia with once-daily extended release quetiapine fumarate: post-hoc analysis of data from a randomized withdrawal, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*; 25: 183-187.
- Patel SS, Attard A, Jacobsen P, Shergill S (2010) Acetylcholinesterase Inhibitors (AChEIs) for the treatment of visual hallucinations in schizophrenia: a case report. *BMC Psychiatry*; 10: 68.
- Patel MK, Brunetti L (2010) Neuroleptic malignant syndrome secondary to aripiprazole initiation in a clozapine-intolerant patient. *Am J Health Syst Pharm*; 67: 1254-1259.
- Perlman HH (1947) Trichotillomania. *Arch Dermatol Syph*; 55: 859.
- Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, Worthington JJ, Hoge EA, Mick E, Kinrys G, Oppenheimer J (2006) Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry*. 59: 211-215.
- Puri B, Treasaden I (editörler) (2010) *Psychiatry: An Evidence-Based Text*. London: Hodder Arnold.
- Randall DC, Fleck NL, Shneerson JM, File SE (2004) The cognitive-enhancing properties of modafinil are limited in non-sleep-deprived middle-aged volunteers. *Pharmacol Biochem Behav*; 77: 547-555.
- Riedel M, Spellmann I, Schennach-Wolff R, Musil R, Dehning S, Cerovecki A, Opgen-Rhein M, Matz J, Seemüller F, Obermeier M, Severus E, Engel RR, Müller N, Möller HJ (2010) Effect of aripiprazole on cognition in the treatment of patients with schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*; 43: 50-57.
- Riedel M, Musil R, Seemüller F, Spellmann I, Möller HJ, Schennach-Wolff R (2010) Safety evaluation of zotepine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf*; 9: 659-666.
- Rado J, Janicak PG (2010) Aripiprazole for late-life schizophrenia. *Clin Interv Aging*; 5: 253-258.
- Ravindran LN, Stein MB (2010) The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry*; 71: 839-854.
- Roxanas MG (2010) Pathological gambling and compulsive eating associated with aripiprazole. *Aust N Z J Psychiatry*; 44: 291.
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S (2010) Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull*; May 31. [Epub ahead of print].
- Rutter M, Bishop D, Pine D, Scott S, Stevenson J, Taylor E, Thapar A (editörler) (2009) *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*. Singapore: Blackwell Publishing Limited.
- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (editörler) (2009) *Kaplan & Had-dock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Ninth Edition. Philadelphia,PA: Lippincot Williams & Wilkins.
- Sato Y, Yasui-Furukori N, Furukori H, Saito M, Nakagami T, Kaneko S (2010) A crossover study on the glucose metabolism between treatment with olanzapine and risperidone in schizophrenic patients. *Exp Clin Psychopharmacol*; 18: 445-450.
- Savaş HA, Kocamer Ş (2010) Depresyon tedavisinde aripiprazol: Bir gözden geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*; 20(Ek 1): 26-30.
- Schatzberg A, Nemeroff CB (editörler) (2009) *Textbook of Psychopharmacology*. Washington, DC: The American Publishing, Inc.
- Schellander R, Donnerer J (2010) Antidepressants: clinically relevant drug interactions to be considered. *Pharmacology*; 86: 203-215.
- Scherk H, Pajonk FG, Leucht S (2007) Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry*; 64: 442-455.
- Schweitzer I, Maguire K, Ng C (2009) Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review. *Aust N Z Psychiatry*; 43: 795-808.
- Sepede G, De Berardis D, Gambi F, Campanella D, La Rovere R, D'Amico M, Cicconetti A, Penna L, Peca S, Carano A, Mancini E, Salerno RM, Ferro FM (2003) Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder: a 12-week, fixed-dose, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol*. 107: 394-396.
- Serretti A, Mandelli L (2010) Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*; 71: 1259-1272.
- Serretti A, Chiesa A, Calati R, Perna G, Bellodi L, De Ronchi D (2011) Novel antidepressants and panic disorder: evidence beyond Current Guidelines. *Neuropsychobiology*; 63: 1-7.

- Shaligram D, Algassem T, Koby E (2010) Desvenlafaxine as a possible cause of acquired hemophilia. *Gen Hosp Psychiatry*; 32: 646.e13-5.
- Sideras K, Loprinzi CL (2010) Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. *J Natl Compr Canc Netw*; 8: 1171-1179.
- Sidor MM, Macqueen GM (2010) Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*; Oct 5. [Epub ahead of print].
- Simonsen KB, Juhl K, Steiniger-Brach B, Nielsen SM (2010) Novel NK(3) receptor antagonists for the treatment of schizophrenia and other CNS indications. *Curr Opin Drug Discov Devel*; 13: 379-388.
- Smith AJ, Tett SE (2010) Interventions to improve benzodiazepine prescribing, lessons from the past 20 years to guide future interventions. *BMC Health Serv Res*; 10: 321.
- Snarr BS, Phan SV, Garner A, VandenBerg AM, Barth KS (2010) Symptomatic bradycardia with oral aripiprazole and oral ziprasidone. *Ann Pharmacother*; 44: 760-763.
- Sondheimer A (2010) Ethics and risk management in administrative child and adolescent psychiatry. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am*; 19: 115-129.
- Soufia M, Aorun J, Gorsane MA, Krebs MO (2010) [SSRIs and Pregnancy: A review of the literature.] [Article in French] *Encephale*; 36: 513-516.
- Soygür H (2008) Aripiprazol'un farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri. *Klinik Psikiyatri Bülteni*; 18(Ek 1): 0-0.
- Skopek M, Manoj P (2010) Hyperprolactinaemia during treatment with paliperidone. *Australas Psychiatry*; 18: 261-263.
- Stahl SM (2008) *Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications* 3rd Edition. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stein DJ, Kupfer D, Schatzberg AF (editörler) (2006) *Textbook of Mood Disorders*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Stern TA, Rosenbaum JF, Biederman J, Rauch SL (editörler) (2008) *Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier.
- Subramanian S, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, Leucht S, Komossa K (2010) Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*; Oct 6;10:CD006628.
- Taylor D, Paton C, Kapur S (2009) *The Maudsley Prescribing Guidelines*, 10th Edition. Informa Healthcare.
- Thase ME (2010) The role of neurobiologic processes in treating depression. *J Clin Psychiatry*; 71: e28.
- Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'Osso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MD, and Bowden CL (2005) Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*; 162: 1281-1290.
- Tourian KA, Leurent C, Graepel J, Ninan PT (2010) Desvenlafaxine and weight change in major depressive disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*; 12: PCC.08m00746.
- Tükel R, Alkın T (editörler) (2006) *Anksiyete Bozuklukları*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayını.
- Ulcicas Yood M, Delorenze G, Quesenberry CP Jr, Tsai AL, Phillips S, Willey VJ, Wells K, Skovron ML, Cziraky MJ, Carson W, Oliveria SA (2010) Epidemiologic study of aripiprazole use and the incidence of suicide events. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 19: 1124-1130.
- Uluşahin A (2008) İki uçlu bozuklukta aripiprazol. *Klinik Psikiyatri Bülteni*; 18(Ek 1): 0-0.
- Üçok A, Soygür H (editörler) (2010) *Şizofreni Tedavi Kılavuzu, Güncellenmiş İkinci Baskı*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Bennett M, Oakman J (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine in the treatment of trichotillomania. *J Clin Psychiatry*; 71: 1336-1343.
- Vardar E, Çöl İA (2009) Milnasipran ve EKT'ye bağlı hipomanik kayma. *Türk Psikiyatri Dergisi*; 20: 197-198.
- Williams JM, Gandhi KK, Benowitz NL (2010) Carbamazepine but not valproate induces CYP2A6 activity in smokers with mental illness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 19: 2582-2589.
- Yatham LN, Kusumakar V (editörler) (2009) *Bipolar Disorder – A Clinician's Guide to Treatment Management*, Second Edition. Routledge.
- Yazıcı O, Oral ET, Vahip S (editörler) (2008) *Depresyon Sağaltım Kılavuzu Kaynak Kitabı*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Yudofsky SC, Hales RE (editörler) (2008) *Textbook of Neuropsychiatry and Behavioral Neurosciences*, Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Yüksel N (editör) (2010) *Temel Psikiyatri Bülteni*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
- Zekry D (2009) Is it possible to treat vascular dementia? *Front Neurol Neurosci*; 24: 95-106.
- Zeni CP, Tramontina S, Ketzer CR, Pheula GF, Rodhe LA (2009) Methylphenidate combined with aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 19: 553-561.
- Zohar J (2009) Use and misuse of antipsychotics (typical and atypical) in resistant anxiety. *Klinik Psikiyatri Bülteni*; 19(Ek 1): 3-4.