

RİSPERİDON: BİR GÖZDEN GEÇİRME

Dr. E. Cüneyt Evren*

ÖZET

Risperidon 5-HT₂ ve DA₂ reseptörlerine belirgin antagonistik etki gösteren antipsikotik ilaçtır. Araştırma verileri şizofreninin hem pozitif ve hem de negatif semptomların tedavisinde konvansiyonel antipsikotiklere göre daha etkili olabileceğini ve konvansiyonel antipsikotiklere göre anlamlı derecede daha az ve daha düşük şiddette nörolojik yan etkilere neden olduğunu göstermektedir. Risperidonla ilgili diğer çalışmalar ilacın güvenilir olduğunu ve genellikle iyi tolere edildiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Risperidon , antipsikotik.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 7: (1-4),(30-35),1997.

SUMMARY

Risperidone

Risperidone is an antipsychotic drug with significant antagonist activity at the 5-HT₂ receptor and at the DA₂ receptor. Research data indicate that it may be more effective than conventional antipsychotics at treating both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and it is associated with significantly fewer and less severe neurological adverse effects than conventional antipsychotics. Additional studies of risperidone have shown that the drug is safe and generally well-tolerated.

Key Words: Risperidone , Antipsychotic.

Bull. Clin. Psychopharmacol., 7: (1-4),(30-35),1997.

*Psikiyatri Uzmanı, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi.

GİRİŞ

Risperidon konvansiyonel antipsikotik ilaçlardan veya klozapinden farklı bir kimyasal gruptan olan antipsikotik ilaçtır. Benzizoksazole bileşiği olan risperidon Amerikada kullanın için 1994'de onay almıştır. Risperidonun farklı özellikleri, hem serotonin hemde dopamin reseptörlerinin merkezi antagonizmasına bağlanmaktadır. Klozapinle benzerliği zayıf dopamin (DA₂) reseptör blokajına kıyasla güçlü serotonerjik (5-HT_{2A}) reseptör antagonizması göstermesidir. Antikolinerjik etkisi

olmayan risperidon, klozapinle benzer şekilde ayrıca α -adrenerjik ve histamin reseptörü antagonizması yapar.(19,20)

Preklinik çalışmalarda antipsikotik etkisi olduğu desteklenirken, katalepsi ortaya çıkarma potansiyelinin haloperidole göre daha zayıf olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, klasik antipsikotiklere göre EPS yan etkilerinin daha az olmasıyla uyumludur (19).

Amaç ve etkinlikle ilgili çalışmalar:

Yapılan çalışmaların birkaçı, risperidonun antipsikotik etkisine delil sağlamaktadır. Ayrıca bazıı, negatif semptomların tedavisinde konvansiyonel antipsikotiklerden daha faydalı olabileceğini göstermektedir. Bununla beraber, bu veriler, geniş çalışmaların çeşitli risperidon dozunu tek doz haloperidolle karşılaştırması nedeniyle, sınırlılık göstermektedir (1,2,3,4). Hastaların daha önceki tedavi öyküsünü kontrol etmedikleri ve hastalara kullandıkları tedaviden kısa "temizlenme" süresi tanıdıkları için, Johnson ve Johnson (5), Risperidon Çalışma Grubunun çalışmasını (3), eleştirmişlerdir.

Şizofreninin tedavisini standart antipsikotikler ve plaseboyla karşılaştıran çift kör çalışmalarda Min ve ark.(6), 5 ve 10 mg/gün risperidon dozuyla 5 ve 10 mg/gün haloperidol dozunu, Ceskova ve Svestka (7) 2-20mg/gün risperidon dozunu ve Peuskens 1-16 mg/gün risperidon dozuyla 10mg/gün haloperidol dozunu karşılaştırmışlardır(3). Tüm bu ilaç çalışmalarında, risperidonla 8 hafta tedavi gören hastaların pozitif ve negatif semptomlarında haloperidolle tedavi edilen hastalarla kıyaslanabilecek azalma olmuştur.

Her ne kadar istatıksel olarak anlamlı olmasada, 6 haftalık ilaç çalışmalarında Borison ve ark., risperidonla tedavi edilen (ortalama doz 9.7 mg/gün) hastaların %60'ında semptomlarda azalma ve haloperidolle tedavi edilen (ortalama doz 18mg/gün) hastaların sadece %25'inde semptomlarda azalma bulunmuştur(8). Ciaus ve ark., risperidonla (ortalama doz 12mg/gün) haloperidolü (ortalama doz 10mg/gün) karşılaştırdıkları 12 haftalık çalışmada, risperidonla tedavi edilen hastaların klinik değerlendirmede ve tek semptom ölçümde anlamlı derecede daha fazla düzelmeye bulmuşlardır(9). Risperidonla tedavi edilenlerin %33'ü Pozitif ve Negatif Sendrom Skalası (PANSS) toplam değerinde düzelmeye gösterirken, haloperidol alanların %24'ü düzelmeye göstermiştir(10). Risperidonu (ortalama doz 3.5mg/gün) perfenazinle (ortalama doz 28mg/gün) 8 haftalık bir çalışmada karşılaştıran Hoyberg ve ark.da, aynı skalanın toplam değerinde risperidonla tedavi gören hastalarda anlamlı derecede daha fazla düzelmeye bulmuşlardır. Semptomda azalma, risperidon alan hastaların %78'inde gözlenirken, perfenazinle tedavi gören hastaların sadece %59'unda gözlenmiştir(11).

Müller-Spahn ve ark. uluslararası 8 haftalık geniş çift-kör bir çalışmada, 10mg/gün haloperidolü, 1,4,8,12 veya 16 mg/gün risperidon dozlarıyla karşılaştırdılar. Bu çalışmada, 1mg/gün risperidon dozunun en az etkin doz olmasıyla beraber, 4,8, ve 12 mg/gün risperidon dozlarının hepsi 10 mg/gün haloperidole göre (16mg/gün risperidon dozuyla kıyaslanabilecek etkinliğe sahip) semptomları azaltmakta daha etkili oldukları ispatlanmıştır(4).

Özellikle pozitif veya negatif semptomları tedavide risperidonun etkinliği hakkındaki bazı bulgular, Amerika'da (1) 20 merkezde ve Kanada'da (2) 6 merkezde yapılan geniş çift-kör çalışmadan gelmektedir. Bu 8 haftalık çalışmada risperidonun dört dozu (2,6,10 ve 16mg/gün) 20mg/gün haloperidol dozu veya plaseboyla karşılaştırılmıştır. Amerikan çalışmasında, risperidonla tedavi edilen hastaların toplam PANSS değerinde düzelmeye haloperidolle tedavi edilen hastalara göre anlamlı derecede daha fazla gözlenmiştir. Pozitif semptomlar için PANSS değerleri, 6,10 ve 16mg/gün risperidonla ya da haloperidolle tedavi gören hastalarda, plaseboya göre anlamlı derecede daha düşüktü. Negatif semptomlar için PANSS değerleri ise, 6 ve 16mg/gün risperidon dozuyla tedavi gören hastalarda, plaseboyla tedavi edilen hastalara göre anlamlı derecede düşükken, diğer risperidon dozlarıyla veya haloperidolle bu fark gözlenmedi. Çalışmanın Kanada kısmının bulguları da benzerdi. Total PANSS'de ve pozitif semptom alt skalasında tüm risperidon grupları (2mg/gün dışında) plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha iyi değerler gösterirken, haloperidol grubunda bu gözlenmedi. PANSS negatif semptom alt skalasında sadece 6mg/gün risperidon plaseboya anlamlı üstünlük gösterdi. Bu çalışmayı yapanlar, risperidonun pozitif semptomları tedavide etkinliği hakkında güçlü deliller olduğu ve risperidonun negatif semptomlarda konvansiyonel antipsikotiklere göre daha etkili olabileceği sonucuna varmışlardır.

Her ne kadar Amerika ve Kanada çalışmaları en etkin risperidon dozu olan 6mg/gün dozajın, 20mg/gün haloperidol dozundan daha etkin olduğunu gösterse de, çalışma bir çok risperidon dozunu sadece tek doz haloperidolle karşılaştırdığı için risperidon için olumsuz bir avantaja neden olmuş olabilir. Özellikle haloperidolün diğer dozlarıyla veya diğer antipsikotik

tedavileri kullanan çalışmalarla bu veriler verifiye edilmelidir.

Risperidonla zuklopetiksolün etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı çift-kör, çok merkezli bir başka çalışmada şizofreni ya da şizofreniform bozukluk tanısı konmuş 98 hasta çalışmaya alınmıştır. Risperidon için günlük ortalama dozun 8mg, zuklopetiksol için 38mg olduğu bu çalışmada, risperidonun en az zuklopetiksol kadar etkili olduğu, etkisinin daha çabuk başladığı, ekstrapiramidal belirtilerin daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (21).

Davis ve Janicak, 5 çift-kör kontrollü çalışmanın meta-analizini yaparak, günlük doz olarak 6-12mg verilen risperidonun standart antipsikotiklerin tipik dozlarından (örn. haloperidol 10-20mg/gün) anlamlı derecede daha etkili olduğunu bulmuşlardır (12).

Yan etkiler

Risperidonun çeşitli dozlarını kullanan çalışmalar, bu tedavinin doza bağlı artan ekstrapiramidal yan etkisi olduğunu göstermiştir(1,2,3). Bu çalışmaların bir kısmı, risperidonla ekstrapiramidal yan etkilerin şiddetinin, konvansiyonel antipsikotik tedaviden daha az olduğunu göstermektedir. Daha öncede bahsedildiği gibi, bu bulgular geniş çalışmaların risperidonun çeşitli dozlarını sadece tek doz haloperidolle karşılaştırdığı gerçeği nedeniyle sınırlıdır: Peuskens ve ark. (3) çalışmasında 10mg/gün ve Chouinard ve ark. nın (2) çalışmasında 20mg/gün.

Amerikan ve Kanada çalışmasında, 6mg/gün risperidon alan hastalar (en etkin doz) plasebo alan hastalarla aynı oranda antiparkinsonien ilaca ihtiyaç duymuştur. Risperidon Çalışma Gurubunun çalışmasında (3), Ekstrapiramidal Semptom Değerlendirme Skalasındaki (14) değerlerde maksimum artma tedavi öncesi ve tedavi ile değerlendirilmiştir. Değerlerde artma 10mg/gün haloperidol ile tedavi edilen hastalarda (ortalama artma 5.1) 1,4,8 ve 12mg/gün risperidon dozlarına göre (ortalama artma sırasıyla 1,1, 1,8, 2,7 ve 3,2) anlamlı derecede daha fazlaydı. Her ne kadar 10mg/gün haloperidol 16mg/gün risperidona göre de daha fazla ekstrapiramidal yan etkiye neden olsa da, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yüksek dozlarda risperidonun haloperidole üstünlüğü muhtemelen aşırı DA reseptör blokajına bağlı olarak azalmaktadır.

Risperidon sedasyona ve güçlü α -1-adrenerjik reseptör blokajı nedeniyle refleks taşikardiyle beraber ortostatik hipotansiyona neden olabilmektedir. Risperidon çalışma grubu (3), 8mg/gün risperidon dozunun tedavi gören hastaların %33'ünde sedasyona yol açtığını bildirmiştir. Kıyasla 10mg/gün haloperidol dozu ile tedavi gören hastaların %40'ında uyku hali gözlemlenmiştir. Ortostatik baş dönmesi risperidonla

Tedavinin denge sağlanmış döneminde, risperidonun relapsdan korumadaki etkinliği hakkında bilgi sağlayan kontrollü çalışma yoktur. Açık klinik çalışmada Addington ve ark., 1 yıl süreyle risperidonla tedavi edilen hastaların hastaneye yatış gün sayısının tedavi öncesi 1 yıla göre anlamlı derecede (%20) azalma gösterdiğini bulmuşlardır (13). Yapılan diğer çalışmalar, relapsları önlemede etkin olduğunu göstermiştir (19,22,24). Şizofrenik hastaların tedavisinde risperidonun uzun süreli kullanımının etkinlik ve güvenilirliğini araştıran bir çalışmada, risperidonla 1 ve 2 yıl süreyle tedavi sonucunda, şizofrenik semptomlarda anlamlı azalma, sosyal fonksiyonlarda düzelme ve hastanede geçirilen gün sayısında azalma bulunmuştur (32).

tedavi edilen hastaların %18'inde ve haloperidolle tedavi edilen hastaların %23'ünde gözlenmiştir.

8 mg/gün risperidon veya 10mg/gün haloperidolle tedavi edilen hastalarda Risperidon Çalışma Grubunun bildirdiği diğer sık gözlenen yan etkiler şunlardır: kilo alımı risperidonla %34 ve haloperidolle %25, azalmış cinsel ilgi risperidonla %10 haloperidolle %12, ereksiyon disfonksiyonu risperidonla %9 ve haloperidolle %13. Borison ve ark. çalışmasında yan etkiler, sedasyon, akatizi, hipotansiyon, kilo alımı ve konsantrasyonda zorluk olarak gözlenmiştir(8). EKG' de QT aralığında klinik yönden anlamlı olmayan bir uzama yapabilir. Burun tikanıklığı ve karın ağrısı bildirilen diğer yan etkilerdir(19,20). Kopala ve Horner (15) ve Remington ve Adams (16) risperidonun obsesif kompulsif semptomlara yol açtığını bildiren vaka yayınları yayımlamışlardır.

Risperidon, klozapinden farklı olarak prolaktin seviyesini arttırmakta ve sonuç olarak da düşük dozlarda bile kadınlarda galoktoreaya ve menstürel düzensizliklere, erkeklerde ereksiyon ve ejakulasyon bozukluğuna neden olabilmektedir (19,20). Klozapinle benzer şekilde epileptik nöbet ve sedasyona neden olabilir. Parkinson hastalığında ve diğer akinetik-rijid sendromlardaki psikozun tedavisinde risperidon ve klozapini karşılaştıran bir çalışmada, risperidonla tedavi gören altı vakanın beşinin parkinson semptomlarında tolere edilemez artış gözlenmiştir(29). Risperidonla bağlantılı birkaç nöroleptik malign sendrom vakası da tanımlanmış ve Marder tarafından gözden geçirilmiştir(17). Tardiv diskinezi ile ilgili olarak düşük oranlar bildirilmekle beraber, risperidonun konvansiyonel antipsikotik tedavisine aynı tardiv diskinezi riskine sahip olup olmadığı bilinmemektedir (20).

Uygulama:

Risperidon kullanımı öncesi yapılması gereken prosedürler konvansiyonel antipsikotikle tedavi edilecek hastalara yapılması gerekenlerle aynıdır.

Risperidonun değişik dozlarını kıyaslayan çalışmalar 4 ila 6mg/gün arasında en etkili olduğunu göstermektedir(1,2,3). Daha yüksek dozlar daha fazla

etkinlik göstermeden, yüksek dozlarda DA₂ reseptörlerinin daha fazla bloke edilmesine bağlı olarak ekstrapiramidal yan etki şiddetinde artmaya yol açabilmektedir(22). Dozun artırılmasına karar vermeden önce 4 ila 6 hafta beklenmesi önerilmektedir(3,19,21,22).

Farmakokinetik

Risperidonun etkinliğinin hem ana bileşik hemde major metabolit olan 9-hidroksirisperidonla ilişkili olduğu görülmektedir(18). Benzer farmakolojik aktiviteye sahiptirler ve dolayısıyla muhtemelen benzer tedavi edici etki oluşturlur.

Risperidon ağız yoluyla alındıktan sonra gastrointestinal sistemden hızla emilir. Doruk plazma düzeyine 2 saatte ulaşır. Risperidonun biyoyararlılığı ortalama %82, metaboliti için %75'dir. Plazma proteinlerine %88 oranında bağlanır. Hernekadar risperidonun kendisi sadece 3 saat yarılanma ömrüne sahip olsada metabolitinin yaklaşık 24 saatlik yarılanma ömrü vardır. Sabit plazma düzeyine ulaşması 1 günde olur. Sonuç olarak, hastaların çoğu

için günlük tek doz risperidon yeterli olabilir. Bununla beraber risperidon ortostatik hipotansiyona yol açabileceği için doz ayarlama döneminde ve yaşlılarda olduğu gibi ortostatik değişikliklere hassas olanlarda gün içinde iki doza bölme faydalı olabilir. Ekstrapiramidal, bilişsel ve kardiyovasküler yan etki riskinin düşük olmasından dolayı yaşlı hastalar tarafından tolere edilebilir de, yaşlı hastalarda, karaciğer ya da böbrek yetmezliği olanlarda yarılanma ömrünün uzamış olması nedeniyle doz yarıya düşürülmelidir(19,20). Ancak bu hastaların bir bölümünde düşük dozlarda bile EPS etkileri görülebilir (19)

Endikasyonları

Birçok çalışmada, diğer dopamin reseptör blokerlerine göre belirgin olarak daha az EPS yan etki çıkaran risperidonun güçlü bir antipsikotik olduğu, ayrıca 12 aya kadar süren uzun dönemli çalışmalarda da güvenli olduğu ve hastalar tarafından tolere edilebildiği yönünde bulgular elde edildiği bildirilmektedir(19,22).

Risperidon tipik antipsikotiklerle EPS gelişen hastalarda endikedir. Henüz nöroleptiğe dirençli şizofrenide klozapin kadar etkili olup olmadığının bilinmediği ve, şimdiki kadar risperidonla klozapini doğrudan karşılaştıran çalışma yapılmadığını vurgulayan çalışmacılara karşın (20,23), Meltzer ve ark., yapılan iki çalışmada tedaviye dirençli hastaların bir bölümünde risperidonun etkili olabileceğini düşündüren bulgular elde edildiğini bildirmişlerdir(22).

Risperidon, hastalardaki agresivite ve hostilité üzerine de etkili olmaktadır(25). Ayrıca risperidon, mental retardasyonu ve demansı olan hastalardaki davranış değişikliklerinde ya da alternatif bir tedavi olarak Tourette Sendromu'nda da kullanılabilirliği ileri sürülmektedir(26,27). Risperidonun kronik tek bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde tiklerin sıklık ve şiddetini azaltmada etkili olduğu bildirilmektedir (33).

Risperidonun geriatrik hastalardaki ajitasyon ve çekilme davranışını kontrol etmede etkili olabileceği (30) ve geriatrik hastalardaki psikozun tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu bildirilmektedir (31).

En az 12 haftalık tedavi sonrası fluvoksamine dirençli obsesif kompulsif bozukluğu olan 3 hastanın tedavisine risperidon (1mg/gün) eklenmiş ve 4 hafta içinde Yale-Brown Obsesif Kompulsif Skala değerlerinde sırasıyla %65, %56 ve %43 azalma gözlenmiştir (34).

Bir vaka çalışmasında, 12 ila 17 yaşları arasındaki dört şizofrenik hastanın üçünün negatif semptomlarında yan etki gelişmeden önemli düzelmeye olduğu bildirilmiştir (35)

Keck ve ark. larının yaptığı bir çalışmada, risperidonun alternatif ya da ek tedavi olarak standart antipsikotiklere dirençli şizofrenik hastaların tedavisinde ve mizaç düzenleyicileriyle birlikte kullanıldığında şizoafektif bozukluk (özellikle depresif tip) ve bipolar bozukluğun tedavisinde faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (36).

Risperidon, klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen ya da yan etkileri nedeniyle klasik antipsikotikleri tolere edemeyen hastalarda, klozapine geçmeden önce düşünülecek bir seçenek olması yanında, uygun yan etki profili nedeniyle yeni tanı konmuş hastalarda da ilk seçilecek ilaçlardan biri olabilir(28).

Risperidonla yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim olmasına karşın hastalar tarafından tolere edilebilmesi, nörolojik toksisite riskinin görece az olması ve ciddi yan etkilerin gözlenmemesi gelecekte yaygın olarak kullanılacağını düşündürmektedir(24).

KAYNAKLAR

- Marder SR, Meibach RC: Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 825-835.
- Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan W, Labelle A, Beauclair L, Arnott W: A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:25-49.
- Peuskens J and Risperidone Study Group: Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995; 166:712-726.
- Müller-Spahn F and the International Risperidone Research Group: Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients: an international double-blind parallel-group study versus haloperidol. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15 (suppl 1):90A-91A.
- Johnson AL, Johnson DAW: Peer review of "Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol." *Br J Psychiatry* 1995; 166: 727-733.
- Min SK, Rhee CS, Kim CE, Kang DY: Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients: a parallel group double-blind comparative trial. *Yonsei Med J* 1992; 34: 179-190.
- Ceskova E, Svestka J: Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26:121-124.
- Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC: Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 213-218.
- Claus A, Bollen J, DeCuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, Heylen S: Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatrica Scand* 1992; 85:295-305.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276.
- Hoyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen I: Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88:395-402.
- Davies JM, Janicak PG: Efficacy and safety of the new antipsychotics. *Lancet* 1994; 343: 476-477.
- Addington DE, Jones B, Bloom D, Chouinard G, Remington G, Albright P: Reduction of hospital days in chronic schizophrenic patients treated with risperidone: a retrospective study. *Clin Ther* 1993; 15: 917-926.
- Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, Jones BD: Extrapyramidal Symptom Rating Scale. *Can J Neurol Sci* 1980; 7:233.
- Kopala L, Honer WG: Risperidone, serotonergic mechanisms, and obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1714-1715.
- Remington G, Adams M: Risperidone and obsessive-compulsive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:358-359.
- Marder SR: Clinical experience with risperidone. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Sept suppl): 57-61.
- Borison RL, Diamond B, Pathiraja A, Meibach RC: Pharmacokinetics of risperidone in chronic schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1994; 30: 193-197.
- Van Kammen DP, Marder SR: Dopamine receptor antagonists. Kaplan HI, Sadock BJ (ed): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6. baskı. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, 1987-2022.
- Buckley PF, Meltzer HY: Treatment of Schizophrenia. Schnatzberg AF, Nemeroff CB (ed): *Textbook of Psychopharmacology*, 1. baskı. The American Psychiatric Press, Washington, 1995, 615-639.
- Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H ve ark: Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel-group trial. *Acta Psychiatr Scand* 91: 271-277, 1995.
- Meltzer HY, Ranjan LMA: Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 90 (suppl.384):95-101, 1994.
- Breier A: The management of treatment-resistant schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 8: 41-44, 1995.
- Marder SR, Ames D, Wirsching WC ve ark: Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 16 (Psychopharmacology I):567-588, 1993.
- Czobor P., Volavka J, Meibach R.C.: *Clin Psychopharmacology*, 15(4):243-249, 1995.
- Borre R.V., Vermote R, Buttinen M. *Acta Psychiatr Scand*, 87:167-171, 1993.
- Bruun R.D., Budman C.L.: *J Clin Psychiatry*, 57(1):29-31, 1996.
- Emsley RA, Creadie M, et al: A double blind multicenter study. Risperidone in the treatment of first-episode patients with schizophreniform disorder. Abstract presented at the 8th ECNP Congress, Venice, Italy October 1995.
- Rich SS, Friedman JH, Ott BR: Risperidone versus clozapine in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes. *J Clin Psychiatry*, 56 (12): 556-559, Dec 1995.
- Raheja RK, Bharwani I, Penetrante AE: Efficacy of risperidone for behavioral disorders in the elderly: a clinical observation. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 8(3): 159-161, Jul 1995.
- Madhusoodanan S, Brenner R, Araujo L, Abaza A: Efficacy of risperidone treatment for psychoses associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients: a case series. *J Clin Psychiatry*, 56(11):514-518, Nov 1995.
- Lindstrom E, Eriksson B, Helligren A, et al: Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Clin Ther*, 17(3), 402-412, May-Jun 1995.
- Lombroso PJ, Scahill L, King RA, et al: Risperidone treatment of children and adolescents with chronic tic disorders: a preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(9):1147-1152, Sep 1995.
- McDougle CJ, Fleischmann RL, Epperson CN, et al: Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 56(11), 526-528, Nov 1995.
- Quintana H, Keshavan M: Case study: risperidone in children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(10), 1292-1296, Oct 1995.
- Keck PE Jr, Wilson DR, Strakowski SM, et al: Clinical predictors of acute risperidone response in schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry*, 56(10), 466-470, Oct 1995.