

Şizofrenide Risperidon ile Olanzapinin Karşılaştırılması

Dr. Hatice GÜZ, Dr. Aysen ÖZKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Günümüzde her geçen gün antipsikotik tedavisine bir yenisi eklenmekte ve atipik antipsikotik ilaçların kullanımı da yaygınlaşmaktadır. Atipik antipsikotik ilaçların etkinliği ve güvenilirliği üzerine yapılan karşılaştırmalı araştırmaların çoğu, klasik antipsikotik ilaçlar ile yapılmıştır. Bu çalışmada iki atipik antipsikotik ilaç olan olanzapin ve risperidonun şizofrenide etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır. Çalışmaya DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konan 40 hasta alındı. Psikiyatri kliniğine başvuran 22 şizofren hastaya olanzapin (10-20 mg/gün), 18 kişiye de risperidon (2-6 mg/gün) ilaçları, rastgele metod uygulaması ile tedaviye başlandı. Tüm hastalara sosyodemografik özellikleri içeren formun uygulanmasını takiben, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) ve UKU yan etki ölçeği uygulandı. Hastalar ilk gelişleri ile 2., 4., 6 ve 8. haftalarda tekrar muayene edildi. Her iki grup arasında hastalık süresi ve yaş dışında diğer sosyodemografik veriler açısından farklılık yoktu ($p>0.05$). Bu iki değişkenin etkisi ortadan kaldırılarak gruplararası karşılaştırmalar yapıldı. Hastalık süresi ve yaş olanzapin grubunda, risperidon alan gruba göre anlamlı olarak daha uzun idi ($p<0.05$). KPDÖ düşünce bozukluğu alt skorunda 6. haftada risperidon grubunda olanzapin grubuna göre anlamlı düşme olduğu gözlemlendi ($p=0.001$). Hostilite puanı da, 2 haftadan itibaren risperidon grubunda olanzapin grubuna göre anlamlı derecede düşme gösterdi. Aktivasyon, anksiyete-depresyon, anergi alt skorları ve KPDÖ toplam puanı açısından her iki grup arasında farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$). Yan etkiler açısından incelendiğinde ise, her iki grup arasında istatistiksel farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Sonuç olarak şizofreni tedavisinde risperidonun olanzapine göre belirtileri daha erken baskıladığı, yan etki açısından birbirine üstünlükleri olmadığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, farmakolojik tedavi, yan etki

- ✓ **Comparison of Risperidone and Olanzapine in Schizophrenia**
At present a new agent has been added to antipsychotic treatment and the use of atypical antipsychotics are becoming more prevalent. Comparison studies regarding the effectiveness and reliability of atypical antipsychotic are done mostly with classical antipsychotic agents. In this study we aimed to compare the effectiveness and reliability of two atypical antipsychotic medications olanzapine and risperidone in schizophrenia. The study group composed of 40 patients who were diagnosed as schizophrenia according to the DSM-IV criteria. Twenty two schizophrenic patients were given olanzapine (10-20 mg/day) and 18 patients were started on risperidone (2-6 mg/day) randomly. The form for sociodemographic features the patients were given the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and UKU side effect scale. The patients were evaluated at first visit and at 2., 4., 6. and 8. weeks. There were no difference in regards to the sociodemographic features between the two groups expect for the duration of illness and age ($p>0.05$). Age and duration of illness was significantly longer in the risperidone group ($p<0.05$). At the 6. week there was important reduction in the thought disorder score of BPRS subscale in the risperidone group compared to the olanzapine group ($p=0.001$). Hostility score also declined significantly after two weeks in the risperidone group in contrast to the olanzapine group. No difference was found between the two groups regarding activation, anxiety-depression and anergia subscores and total BPRS scores ($p>0.05$).

In conclusion it can be said that in treatment of schizophrenia risperidone supresses symptoms earlier and that there is no difference between the two agents in regard to side effects.

Key words: Schizophrenia, pharmacological treatment, side effects

GİRİŞ

Şizofreninin tedavisinde günümüze dek birçok yöntem kullanılmış, dopaminerjik ilaçların bulunması ile de etkin tedaviler gelişmiştir. D2 reseptör blokajı fazla olan antipsikotik ilaçların şizofreni tedavisinde daha etkili olduğu belirtilmiştir⁽¹⁾. Klasik antipsikotiklerin pozitif belirtileri düzeltirken, negatif belirtilerde o denli etkili olmaması ve yan etkilerinin yoğun olması bu konudaki araştırmaları yoğunlaştırmış ve atipik antipsikotikler bulunmuştur⁽²⁾. Risperidon ve olanzapin atipik antipsikotik grubundan iki ilaç olmasına karşın reseptör afiniteleri farklılık göstermektedir⁽³⁾ (Tablo I). Reseptör afinitelerine paralel olarak yan etki açısından da farklılıklar olduğu gözlenmiştir⁽⁴⁾ (Tablo II).

Tablo I. Olanzapin ve Risperidon'un Reseptör Afinitelerinin Karşılaştırılması.

Reseptör	Olanzapin	Risperidon
D1	++	++
D2	+++	++++
D4	+++	++++
5-HT2A	++++	++++
5-HT2C	+++	+++
5-HT3	++	-
5-HT6	++++	+
5-HT7	+	++++
α 1	+++	++++
α 2	+	++++
H1	++++	+
M1	++++	-
M2	+++	-
M3	+++	-
M4	+++	-

Bazı reseptörlere afiniteleri farklı olmasına karşın olanzapin ve risperidon ile ilgili araştırmaların çoğu bu ilaçların klasik antipsikotikler ile özellikle de haloperidol ile yapılmış olan karşılaştırma çalışmalarıdır⁽⁵⁾. Bu araştırmaların sonucu olarak da risperidon ve olanzapinin etki açısından haloperidole eş olduğu, yan etkilerin ise daha az olduğu belirtilmiştir⁽⁶⁾.

Son yıllarda olanzapin ve risperidonun şizofreni tedavisinde önemli bir yer aldıkları bilinmektedir. Bununla birlikte bu iki ilacı birbirleriyle karşılaştıran kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. En geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan Tran ve ark.'nın çalışmasında 339 hasta 28 hafta süre ile incelenmiş ve sonuçta her iki ilacın şizofreni tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir⁽⁷⁾. Bu çalışmada negatif belirtiler üzerine olanzapinin risperidondan daha etkili olduğu ve hiperprolaktinemi ve cinsel disfonksiyon yan etkilerine olanzapin grubunda daha az rastlandığı bildirilmiştir⁽⁷⁾. Conley ve arkadaşları ise 407 hastayı 8 hafta süre ile incelemişler ve pozitif belirtiler ile afektif belirtilerde risperidonun olanzapine göre daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçta bu çalışmada şizofren hastaların tedavisinde etki ve yan etki açısından her iki ilaç arasında istatistiksel anlamlı bir farklılığın olmadığı söylenmiştir⁽⁸⁾. Şizofreniye bağlı oluşan bilişsel bozukluğun tedavisinde haloperidol, olanzapin, risperidonun karşılaştırıldığı bir çalışmada da olanzapinin haloperidol ve risperidona oranla daha üstün bilişsel yararlarla sahip olduğu ileri sürülmüştür⁽⁹⁾.

Yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda bulunan farklılıklar nedeniyle olanzapin ve

Tablo II. Olanzapin, Risperidon ve Klasik Nöroleptiklerin Yan Etki Açısından Karşılaştırılması.

	Klasik nöroleptikler	Risperidon	Olanzapin
EPS (ekstrapiramidal sendrom)	+ /+++	0 /++	0
TD (tardif diskinezi)	+++	?	?
Konvülsiyon	0 /+	0	0
Sedasyon	+ /+++	+	+
NMS (nöroleptik malign sendrom)	+	+	?
Ortostatik hipotansiyon	+ /+++	+	+
QT uzaması	0 /++	0 /+	0 /+
KC enzimlerinde artma	0 /++	0 /+	0 /+
Antikolinergik etki	+ /+++	0	+
Agranülositoz	0	0	0
Prolaktin yükselmesi	++ /+++	0 /++	0
Ejekülasyon hacmi azalması	0 /+	0	0
Kilo alma	0 /++	++	++
Nasal konjesyon	0 /+	0 /+	0 /+

0 : yok ya da plasebo ile eşdeğer

+

++ : orta şiddette

+++ : belirgin

? : eldeki bilgiler yetersiz

risperidonun şizofreni tedavisinde farklı sonuçlar verebileceği ileri sürülmüştür⁽⁴⁾. Bu çalışmada ileri sürülen hipotezi test etmek için şizofreni tanısı konan 40 hastada olanzapin ve risperidon tedavisi uygulayarak, her iki ilacın bu hastalıkta etkinliği ve güvenilirliğini birbiri ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğine başvuran, DSM-IV tanı kriterlerine⁽¹⁰⁾ göre şizofreni tanısı konan ve onayları alınan 49 hasta alındı. Daha önce nöroleptik kullanan hastalar bir haftalık arındırma döneminden geçirildi. Çalışmaya alınan hastaların hiçbiri depo nöroleptik kullanmıyordu. Psikiyatri kliniğine başvuran ve DSM-IV tanı kriterlerine göre şizofreni veya şizofreniform bozukluk tanısı alan hastalara rastgele ilaçlardan

biri ile başlandı (olanzapin) Daha sonra başvuran hastaya diğer ilaç uygulandı ve ilaç seçimine ardışık olarak devam edildi. 25 şizofren hastaya 10-20 mg/gün olanzapin, 24 kişiye de 2-6 mg/gün risperidon tedavisi başlandı. 9 hastanın kontrollere gelmemesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı ve olanzapin grubunda 22 hasta, risperidon grubunda 18 hasta çalışmayı tamamladı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

1. 18-65 yaş arasında olmak
2. Eksen I tanısının şizofreni veya şizofreniform bozukluk olması
3. Çalışmaya katılmak için hastanın kendinden veya vasisinden onay alınmış olması
4. Daha önce risperidon veya olanzapin tedavisi almamış olmak

Tüm hastalara sosyodemografik özellikleri içeren formun uygulanmasını takiben, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)⁽¹¹⁾

ve UKU⁽¹²⁾ yan etki ölçeği uygulandı. Hastalar ilk gelişleri ile 2, 4, 6 ve 8. haftalarda tekrar muayene edildi. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeğinde 1...2...5. ve 9. maddeler anksiyete-depresyon; faktör 1(F1), 3., 13., 16. ve 18. maddeler anergi; faktör 2 (F2), 4., 8., 12., 15. maddeler düşünce bozukluğu; faktör 3 (F3), 6., 7., 17. maddeler aktivasyon; faktör 4 (F4), 10., 11., 14. maddeler hostilete-şüphe; faktör 5 (F5) olarak değerlendirildi⁽¹³⁾. Veriler SPSS istatistik programı ile kovaryans analizi, ki-kare ve t-testleri kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan hastalardan 22'si olanzapin (ortalama doz:15.7 mg/gün), 18'si risperidon (ortalama doz:4.88 mg/gün) tedavisi almakta idi. Olanzapin grubunda 11 kişi erkek, 11 kişi kadın iken, risperidon grubunda 9 kişi erkek, 9 kişi kadındı ve her iki grup arasında cinsiyet açısından farklılık yoktu ($p=1$). Olanzapin grubunun yaş ortalaması 35.59 yıl ($sd=6.2$), risperidon grubunun yaş ortalaması ise 24.72 yıl ($sd=4.47$) olarak saptandı. Olanzapin grubunun yaş ortalamasının, risperidon grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0.0001$). Hastalık süresi açısından bakıldığında ise olanzapin grubunda hastalık süresi ortalama 11.81 yıl ($sd=6.87$), risperidon grubunda ise 4.5 ($sd=4.47$) yıl olarak saptandı. Olanzapin grubunda hastalık süresi de, risperidon grubuna göre daha yüksekti ($p=0.0001$).

KPDÖ'de anksiyete-depresyon, anergi, aktivasyon alt skorları ve toplam puanı açısından her iki grup arasında istatistiksel farklılığın olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Veriler tablo III'de gösterilmiştir). Düşünce bozukluğu puanında 6. haftada olanzapin grubunun puanının risperidon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, fakat 8. hafta değerlendirmesinde bu farklılığın ortadan kalktığı belirlendi. Hostilite puanı

açısından incelendiğinde de, olanzapin grubu puanının 2-4-6. haftalarda risperidon grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (Tablo III'de gösterilmiştir).

Yan etkiler açısından incelendiğinde ise olanzapin grubunda 16, risperidon grubunda ise 7 kişide yan etki görülmüş olup, iki grup arasında farklılığın olmadığı gözlemlendi (ki-kare: 3.36, $p=0.07$). Olanzapin grubunda 7 kişide uyku artışı (%31.81), 4 kişide sedasyon (%18.18), 2 kişide gerginlik (%9.09), 3 kişide konsantrasyon bozukluğu (%13.63) gözlemlendi. Risperidon grubunda ise 1 kişide akatizi (%5.5), 1 kişide rijidite (%5.5), 1 kişide sedasyon (%5.5), 2 kişide uyku artışı (%11.11), 2 kişide galaktore (% 11.11) gözlemlendi.

Araştırmamızda elde edilen sonuçlara, örneklem grubumuzda yaş ve hastalık süresinin bu değerler ile ilişkisini saptamak amacıyla her bir değişken için kovaryans analizi yapıldı. fakat istatistiksel bir anlamı olmadığı belirlendi (her biri için $p>0.05$).

TARTIŞMA

Günümüzde şizofreni tedavisinde atipik antipsikotiklerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Olanzapin ve risperidonu haloperidol ile karşılaştıran çalışmalar sonucunda her iki ilacın şizofrenide etkin ve güvenilir olduğu saptanmış, fakat her iki ilacın birbirine üstün yönleri olup olmadığını inceleyen çalışmalar daha kısıtlı sayıda yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada 10-20 mg/gün olanzapin ile 4-12 mg/gün risperidon kullanan hastalarda psikotik belirtileri bastırmada her iki ilacın etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada olanzapinin negatif belirtileri düzeltmede risperidondan daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır⁽⁷⁾. Bizim araştırmamızda ise negatif belirtileri bastırmada her iki ilaç arasında farklılığa rastlanmamıştır. Fakat negatif belirtileri değerlendirme ölçeği ile değil, KPDÖ alt skorları ile bu değerlendirme

Tablo III. Çalışma Gruplarında KPDÖ Toplam ve Alt Ölçek Puanlarının Haftalara Göre Dağılımı.

	Olanzapin		Risperidon		p
	Ortalama	Sd	Ortalama	Sd	
Anksiyete-depresyon					
İlk görüşme	35.59	6.2	24.72	4.47	.57
2. hafta	2.13	1.49	2.44	1.68	.53
4. hafta	1.95	1.49	2.27	1.56	.72
6. hafta	1.09	1.15	1.27	1.63	.45
8. hafta	1.22	1.37	1.05	1.16	.17
Anerji					
İlk görüşme	14.22	2.18	6.83	4.42	.051
2. hafta	3.68	1.98	6.16	4.17	.11
4. hafta	2.95	1.43	4.55	4.42	.69
6. hafta	2.27	1.8	3.83	4.48	.14
8. hafta	1.68	1.67	3.83	4.47	.06
Düşünce bozukluğu					
İlk görüşme	5.31	3.16	5.11	2.49	.8
2. hafta	5.0	2.7	3.94	2.57	.21
4. hafta	4.09	2.02	2.66	2.56	.06
6. hafta	3.13	1.55	1.38	2.14	.005*
8. hafta	2.68	2.88	1.39	2.14	.12
Aktivasyon					
İlk görüşme	3.13	4.7	3.5	2.09	.76
2. hafta	2.13	1.49	2.44	1.68	.54
4. hafta	1.95	1.49	2.27	1.56	.72
6. hafta	1.09	1.51	1.27	1.63	.45
8. hafta	1.22	1.37	1.05	1.16	.17
Hostilite					
İlk görüşme	5.86	2.12	5.61	2.59	.7
2. hafta	5.36	2.21	3.33	2.4	.008*
4. hafta	4.0	1.77	2.33	2.14	.01*
6. hafta	3.09	1.68	1.66	2.24	.02*
8. hafta	2.27	1.85	1.72	2.24	.41
KPDÖ					
İlk görüşme	23.36	8.85	29.61	9.56	.4
2. hafta	20.31	7.06	23.77	10.5	.22
4. hafta	19.45	11.19	17.5	11.87	.6
6. hafta	12.18	6.76	12.72	13.71	.86
8. hafta	10.27	7.4	12.72	13.45	.49

*: p değeri istatistiksel açıdan anlamlı

yapılmıştır. Bir başka çalışmada ise anksiyete-depresyon belirtileri açısından risperidonun olanzapinden üstün olduğu bildirilmiştir⁽⁸⁾. Bizim araştırmamızda ise KPDÖ anksiyete-depresyon alt skorunda her iki ilaç arasında farklılık olmadığı görülmüştür.

Pozitif belirtiler açısından incelendiğinde ise yapılan araştırmada pozitif belirtilerin risperidon grubunda olanzapin grubuna göre daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir⁽⁸⁾. Bizim çalışmamızda ise düşünce bozukluğu belirtilerini baskılamada risperidon grubunun 4. ve 6. haftalarda olanzapin grubuna göre daha iyi sonuç verdiği, fakat 8 haftada bu farklılığın ortadan kalktığı saptanmıştır. Aynı şekilde hostilete belirtileri puanları 2. haftadan 8. haftaya dek risperidon grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde olanzapin grubuna göre daha iyi sonuç vermiştir; 8. haftada ise bu farklılığın yok olduğu gözlenmiştir. Özellikle hostilitenin pozitif belirtili şizofrenide daha sık görüldüğü göz önüne alınırsa, bu sonuçlara göre risperidonun olanzapine göre pozitif belirtileri baskılamada daha erken yanıt verdiği söylenebilir.

Yapılan çalışmalarda PANSS (pozitif ve negatif belirtileri değerlendirme ölçeği) puanı açısından iki ilaç arasında farklılık bulunmadığı, her iki ilacın şizofreni belirtilerini baskılamada etkin olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾. Bu araştırmada da KPDÖ toplam puanı açısından olanzapin grubu ve risperidon grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular yapılan araştırmalar ile uyumlu olmasına karşın, kullanılan ölçeklerin farklı olduğu göz önüne alınmalıdır.

Şizofren hastaların tedavisinde antipsikotik seçiminde yan etkiler önemli bir faktördür. Bugün atipik antipsikotiklerin yaygınlaşmasında da en önemli unsurlardan biri, yan etkilerinin klasik antipsikotiklere göre daha az olmasıdır⁽¹⁴⁾. Haloperidol ile risperidonu yan etkiler açısından karşılaştıran araş-

tırmalarda risperidonun haloperidole göre daha az yan etki ortaya çıkardığı bildirilmiştir. Aynı şekilde olanzapin ve haloperidolu yan etkileri açısından karşılaştıran çalışmalarda olanzapinin daha az yan etki oluşturduğu bildirilmiştir. Olanzapin ve risperidonu yan etki açısından karşılaştıran çalışmalarda olanzapinin risperidona göre daha az yan etki ortaya çıkardığı ileri süren çalışmalar olduğu gibi, farklılık olmadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır^(4,15-17). Olanzapinin az yan etki oluşturduğunu belirten araştırmada risperidonun doz artımına bağlı olarak yan etki oluşturduğu ve yavaş doz artımına gidildiğinde bu istenmeyen etkilerin olmadığı da eklenmiştir⁽⁹⁾. Conley'in araştırmasında ise ortalama 4.8 mg/gün risperidon ile 12.5 mg/gün olanzapin kullanan hastalar arasında yan etki açısından farklılık olmadığı belirtilmiştir⁽⁸⁾. Bu araştırmada da her iki grup arasında yan etki açısından farklılık olmaması Conley'in araştırması ile uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmanın eksik yönleri ardışık olarak hasta seçimi ile tedavi uygulaması sonucu ortaya çıkan örneklem grupları arasındaki farklılıkların olması, örneklem sayısının az olması ve kör bir çalışma olmamasıdır. Bir ön çalışma niteliğinde olan bu çalışma ışığında, daha sağlıklı veriler elde edilebilmesi için daha büyük bir örneklem grubu ile çift kör bir araştırmanın yapılması ve hatta ilk atak şizofren hastalardaki yanıtların değerlendirilmesinin, bu iki ilacın etkinlik ve yan etkileri konusunda daha güvenilir bir sonuç vereceği kanısındayız.

Geliş tarihi : 19.12.2000

Yayına kabul tarihi : 27.11.2001

Yazışma adresi:

Dr. Hatice GÜZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Psikiyatri Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Heinz A. Knable MB, Weinberger DR Dopamine D2 receptor imaging and neuroleptic drug response. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57 (suppl 11): 84-88.
2. Breier A, Buchanan RW. Klozapin: güncel durumu ve klinik uygulamalar. Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri. A. Breier (ed) (çev. Ö.Aydemir). Ankara. Medico Graphics Ajans ve Matbaası. 1998; S: 1-15.
3. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic drugs: invitro and invivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996; 124: 57-73.
4. Soykan A. Atipik antipsikotiklere genel bakış. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 3(ekl) 2000; 13-21.
5. Bendler K. Atypical antipsychotics assessed at ACNP. *Advances in Psychiatry Medicine*. 1997; 2-14.
6. Kerwin R, Taylor D. New antipsychotics: a review of their current status and clinical potential. *CNS Drugs* 1996; 6: 71-82.
7. Tran PV, Hanilton SH, Kuntz AJ et al. Şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların tedavisinde olanzapin ve risperidonun çift kör karşılaştırılması. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 407-418.
8. Conley R, Mahmoud R. Risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. U.S. Psychiatric Congress. Atlanta, USA. 1999.
9. Purdon SE. Cognitive improvement in schizophrenia with novel antipsychotic medication. *Schizophr Res*. 1999; 35: 54-64.
10. American Psychiatric association: *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorder*. First Edition. Washington DC. American Psychiatric Association Press 1994.
11. Overall JE, Gorhem DR. The Brief rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 799-812.
12. Lingjaerde O et al. The UKU Side Effect Rating Scale. *Acta Psych Scand (supp)* 1987; 76: 81-94.
13. Shtasel DL, Gur RE, Gallacher F et al. Gender differences in the clinical expression of schizophrenia. *Schizophr. Res* 1992; 7: 225-231.
14. Casey DE. Side effects profile of new antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 11): 40-45.
15. Simpson GM, Lindenmayer JP. Extrapyramidal symptoms in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17: 194-201.
16. Purdon SE. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone or haloperidol. *Arch of Gen Psychiatry* 2000; 57: 249-260.
17. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25: 233-255.

