

Kişilik Bozukluklarında İlaç Tedavisi

Demet Güleç Öyekçin¹, Deniz Yıldız²

ÖZET:

Kişilik bozukluklarında ilaç tedavisi

Giriş: Kişilik bozukluğunun genel toplumda yaygınlığı %10-13, psikiyatrik tanı alan hastalarda %30-50, psikiyatri kliniğine başvuranlarda ise %15 olarak bildirilmektedir. En sık görülen kişilik bozuklukları sırasıyla; borderline kişilik bozukluğu (BKB), antisosyal kişilik bozukluğu (ASKB), şizotipal kişilik bozukluğu (SKB) ve kaçınan kişilik bozukluğu (KKB) olarak tanımlanmaktadır. Klinikte farklı belirtiler ve çeşitli ruhsal bozukluklarla karşımıza çıkan kişilik bozukluklarının özgül bir farmakoterapisi bulunmamaktadır. Bu yazında kişilik bozukluğu tedavisinde kullanılan psikotrop ilaçların etkinliğinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Pubmed arama motorunda borderline, antisosyal, şizotipik, narsisistik, şizoid, obsesif kompulsif, kaçınan kişilik bozukluğu ve farmakoterapi anahtar kelimeleri kullanılarak 1980 ve 2011 yılları arasında İngilizce dilde yayınlanmış olan öncelikle çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar araştırılmıştır, konuyla ilişkili açık uçlu çalışmaların bir kısmına yer verilmiştir.

Bulgular: Yapılan tarama sonucunda bu konuda yapılan araştırmaların çoğunun borderline kişilik bozukluğu (BKB) tedavisiyle ilişkili olduğu görülmüştür. BKB'de yaygın olarak kullanılan çoklu ilaç kullanımının tedavide etkin olmadığı belirtilmektedir. Antidepresan tedavinin yerini mizaç düzenleyiciler almaktadır. Antidepresan ve mizaç dengeleyicilerin öfke, depresyon, disfori gibi "mizaç" belirtilerini azalttığı ve psikoterapi uygulamalarını kolaylaştırdığı belirtilmektedir. Mizaç düzenleyicilerden özellikle divalproex asitin daha etkili olduğu bildirilmektedir. Antipsikotik tedavilerin psikotik belirtilerin ve davranış bozukluklarının ortaya çıktığı durumlarda kullanılmasına önerilmektedir. Antisosyal kişilik bozukluğunun temel tedavisi Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) olarak tanımlanmaktadır ve farmakoterapisine yönelik kanıtı dayalı veriler oldukça sınırlıdır. Şizotipal kişilik bozukluğu tedavisinde ise antipsikotik ilaçların yararlı olduğu bildirilmekte ve bu hastalarda sıklıkla izlenen bilişsel bozuklukların tedavisinde pergolid ve guanfasinin gibi ilaçların yararlı olabildiği belirtilmektedir. Kaçınan kişilik bozukluğu tedavisinde ise ilk seçenek olarak venlafaksin ve serotonin geri alım inhibitörlerinin yararlı olduğu bildirilmektedir.

Sonuç: Literatürde araştırmaların büyük çoğunluğu klinik uygulamada da sıklıkla zorluk yaşandığı bilinen borderline kişilik bozukluğunun tedavisine odaklanmıştır. Tedavi klavuzlarında kişilik bozukluklarının psikoterapiyle tedavisi önerilmektedir. Özellikle farklı psikiyatrik belirtilerle karşımıza çıkabilen BKB'ye özgü olan mizaç, davranış, bilişsel bozuklukların tedavisinde farmakoterapinin psikoterapiden yararlanımı arttırdığı belirtilmektedir. Çoklu psikotrop kullanımının bu hasta grubunda sanıldığının aksine yararının olmadığı saptanmıştır.

Diğer kişilik bozukluklarıyla yapılan araştırmalar ise sınırlı sayıdadır. Kişilik bozukluklarının etiopatogenizinin daha iyi anlaşılması bu konuda daha etkin farmakoterapi seçeneklerinin gelişmesini sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: borderline kişilik bozukluğu, farmakoterapi, kişilik bozuklukları

Journal of Mood Disorders 2012;2(1):34-46

ABSTRACT:

Pharmacotherapy of Personality Disorders

Objective: Prevalence of personality disorders have been reported as 10-13% in general population, 30-50% in psychiatric patients, and 15% in psychiatric outpatients. The most common personality disorders are respectively borderline, antisocial, schizotypal, and avoidant. There has been no specific pharmacological approach for the treatment of personality disorders that have different clinical features with various co-morbid psychiatric disorders. The aim of this report is to review the efficacy of psychotropic medications used for the treatment of personality disorders.

Methods: By using "borderline, antisocial, schizotypal, narcissistic, obsessive compulsive, avoidant personality, and pharmacotherapy" as keywords at the Pubmed database we primarily searched for the double blind, placebo controlled, randomized trials and also included some of the open label trials.

Results: Most of the research on this topic was on pharmacotherapy of borderline personality disorder. Polypharmacy, that has been used widely in treatment of these cases, has been reported ineffective in most of the patients. The antidepressants have been replaced by mood stabilizers. The antidepressants and mood stabilizers have been reported to decrease mood symptoms like anger, depression, dysphoria, and to enhance adherence to psychotherapy. The most effective mood stabilizer was divalproex. The antipsychotics have been recommended to be used at psychotic and behavioral symptomatology. At the treatment of antisocial personality disorder CBT is recommended and there was no evidence based pharmacotherapy. In the treatment of schizotypal personality disorder, the antipsychotics have been reported effective. Pergolide and guanfacine have been reported to be useful in the treatment of cognitive disorders. The first line treatment options of avoidant personality disorder are venlafaxine and SSRIs.

Conclusions: Most of the studies in literature have been focused at borderline personality disorder that has been difficult to treat. According to the guidelines, psychotherapy is the first line treatment for personality disorders. Pharmacotherapy has been reported to increase the efficiency of psychotherapy in BPD which presents with various symptoms of mood, cognition, and behavior. The studies in the literature report that Polypharmacy is not useful for these patients contrary to the popular belief. The research about other personality disorders is limited. More clear understanding of etiopathogenesis of personality disorders; would be helpful in development of more effective pharmacological agents in their treatment.

Key words: personality disorders, pharmacotherapy, borderline personality disorder

Journal of Mood Disorders 2012;2(1):34-46

¹Yrd. Doç. Dr., 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Çanakkale-Türkiye
²Ar. Gör. Dr., 18 Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Çanakkale-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Demet Güleç Öyekçin, Cumhuriyet Mah. Sahil Yolu No: 5 Kepez, Çanakkale-Türkiye

Telefon / Phone: +90-286-263-5950

Faks / Fax: +90-286-263-5956

Elektronik posta adresi / E-mail address:
gulecdemet@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
28 Mart 2012 / March 28, 2012

Bağıntı beyanı:
D.G.Ö., D.Y.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:
D.G.Ö., D.Y.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Kişilik bozukluğunun tam geçerli bir tanımını yapmak güçtür. Kişilik tanımı kişinin çevreyi ve kendisini algılaması, düşünmesi ve ilişki kurması sırasında geniş bir sosyal ve kişisel bağlamda sergilediği sürekli olan bir örüntü olarak tanımlanmaktadır (1). Kişilik bozukluğu ise kişilik tanımından yola çıkarak tanı sınıflandırma sistemlerinde bireyin toplumsal uyumunda, düzenli iş tutabilmesinde, ilişkilerinde süreklilik sağlayabilmesinde önemli bozuklukların görece değişmeden uzun süre bulunduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır (2).

Kişilik bozukluklarının toplumda yaygınlığı %10-13 arasında değişmektedir. Kişilik bozuklukları yatarak tedavi gören psikiyatri hastalarının %15 kadarında, ayaktan tedavi olan hastaların %30-50'sinde saptanmaktadır. Kişilik bozukluğu olan bireylerin genel topluma oranla suça karışma, alkol-madde kullanımı ve intihar oranlarının daha fazla olduğu belirtilmektedir. Bu kişilerin genel sağlık hizmetlerini daha çok kullandıkları, sağlık maliyetlerini ve toplumsal yükü birçok açıdan arttırdığı bilinmektedir (3-5).

Kişilik bozukluklarına ICD-10 ve DSM-IV dizgelerinde kategorik olarak tanı konulmaktadır. DSM-IV-TR 10 farklı kişilik bozukluğu için tanı ölçütleri belirtmektedir ve 3 kümeye ayırmaktadır. Yakın tarihte yayınlanması planlanan DSM-V ise kişilik bozukluklarını 5 grupta toplamıştır; bunlar antisosyal/psikopatik, kaçınan, borderline, obsesif-kompulsif ve şizotipal tiptir. İşlevsellikte bozulma şiddetinin 5 düzeyde gösterilmesi önerilmektedir. Kişilik özelliği olumsuz duygusallık, içe dönüklük, karşıtlık, disinhibisyon, zorlantı ve şizotipi olmak üzere altı alanda ve 0-3 değer arasında 4 basamakta değerlendirilmektedir (6,7). Tanısal kategorilerde tanımlanan ölçütlerin birçoğuna uyan pek çok hasta vardır ve bu nedenle kişilik bozukluklarının tanı dizgelerinde kategorik olarak sınıflandırılmasına karşı görüşler de bulunmaktadır. Boyutsal yaklaşımların klinik uygulama için daha uygun olduğunu belirten görüşler vardır (8).

Psikiyatri hastaları arasında kişilik bozukluklarının oldukça yaygın olduğu bilinmektedir. Kişilik bozuklukları içinde en sık borderline kişilik bozukluğu, ardından şizotipal ve histriyonik kişilik bozukluğu görülmektedir (9). Kişilik bozuklukları çeşitli belirtiler ve farklı ruhsal bozukluklar ile karşımıza çıkabilmektedir ancak tanımlanan özgül bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastada var olan kli-

nik bulgulara ve eşlik eden ruhsal bozukluklara uygun olan dolayısıyla kişiye özgü tedavinin planlanması gerekmektedir. Literatürde kişilik bozukluklarının eşik altı spektrum bozuklukları olup olmadığıyla ilgili görüşler ve tartışmalar sürmektedir. Ancak klinik uygulamada ayırıcı tanı güçlüklerine ve tedavi direncine neden olan bu bozuklukların uygun şekilde ilaç tedavisinin planlanmasının yararlı olacağı görüşündeyiz.

AMAÇ

Bu gözden geçirme yazısında kişilik bozukluklarında kullanılan psikotrop ilaçların etkinliklerini değerlendiren öncelikle randomize-plasebo kontrollü çalışmalar gözden geçirilmiştir. Türk Tıp dizini arama motorunda 'kişilik ve kişilik bozuklukları' anahtar kelimeleri girilerek taranmıştır. Türk psikiyatri dizini 'kişilik ve kişilik bozuklukları' anahtar kelimeleri ile taranmış, araştırma makalesine rastlanmamıştır. Pubmed arama motorunda 'kişilik bozuklukları, borderline, histriyonik, narsisistik, antisosyal, şizotipal, şizoid, obsesif-kompulsif, kaçınan, kişilik bozuklukları ve ilaç tedavisi anahtar kelimeleri kullanılarak 1980-2011 yılları arasında yayınlanmış olan klinik araştırma, meta-analiz, randomize kontrollü araştırma, kontrollü klinik araştırmalar ve gözden geçirme yazıları değerlendirilmiştir. Yapılan tarama sonucunda araştırmaların çoğunun borderline kişilik bozukluğu (BKB) ile ilgili olduğu saptanmıştır. Bilindiği gibi BKB'nin genel popülasyonda prevalansı %1,4 olup, psikiyatri hastalarında bu oran %20'lere ulaşmaktadır. BKB'de mortalite, morbidite ve ek tanı oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir (10). Bu nedenle bu gözden geçirme yazısında klinik olarak da sıklıkla ilgi odağı olan BKB'de kullanılan ilaç tedavileri ağırlıklı olarak ele alınmış, ardından antisosyal, şizotipal ve kaçınan kişilik bozukluğu tedavisinde kullanılan randomize plasebo kontrollü çalışmalar kısaca gözden geçirilmiştir. Literatürde diğer kişilik bozukluklarıyla ilişkili araştırma makalesine rastlanmamıştır.

BULGULAR

I. BORDERLINE KİŞİLİK BOZUKLUĞU

Borderline tanımı ilk olarak 19.yy.da tanımlanmış olup BKB ise ilk olarak Stern tarafından psikoz ve nevroz arasındaki sınır alan olarak tanımlanmıştır (11). DSM-IV

TR tanı ölçütlerini dokuz belirti kümesinde tanımlamıştır. Bu ölçütlerden en az beş tanesinin karşılanması ve belirtilerin genç erişkinlik döneminde başlaması, değişik koşullar altında ortaya çıkan, kişilerarası ilişkilerde, benlik algısında ve duygulanımda tutarsızlık, belirgin dürtüsellik olduğu sürekli bir örüntü olarak bulunması tanısalıdır (12).

BKB'nin diğer ruhsal hastalıklar ile birlikteliği oldukça sıktır. Mizaç bozuklukları, madde kötüye kullanım bozuklukları, yeme bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve diğer kişilik bozuklukları ile ekhastalık oranlarının oldukça yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (13). Kadınlarda daha sık olduğuna dair bir kanıt olmamakla birlikte erkeklerde madde kullanım bozukluğu, kadınlarda ise yeme bozuklukları ekhastalıklarının daha sık görüldüğü bildirilmektedir (14). BKB'de intihar davranışının %84'e varan oranlarda ortaya çıkabildiği (15) ve eşlik eden mizaç bozukluğu ve/veya madde kullanımının tamamlanmış intihar oranlarında önemli bir risk etmeni olduğu belirtilmektedir (16).

Bazı yazarlar borderline kişilik bozukluğunun mizaç bozukluklarının farklı bir varyasyonu olduğunu (17) ileri sürmekte, bir kısım ise BKB'nin mizaç bozuklukları ile sadece etiyolojik açıdan çakıştığına vurgu yapmaktadır (18).

Amerikan Psikiyatri Birliği tedavi kılavuzunda (APA) BKB için en uygun tedavi biçiminin psikoterapi olduğu belirtilmektedir. Farmakoterapinin akut dekompanseasyon ve düşünlük durumlarında hedef belirtilere yönelik uygulanabileceği belirtilmektedir. Farmakoterapi algoritmasının üç grupta; bilişsel-algisal belirtiler için antipsikotik, mizaç belirtileri için antidepresan tedavi ve dürtü-denetim bozuklukları için antidepresan ve düşük doz antipsikotik ile tedavinin planlanması önerilmektedir (19).

APA tedavi kılavuzunda antipsikotik tedavi algı ve bilişsel bozulmalara ek olarak akut öfke atakları, hostilite ve kendine zarar verme durumunda da önerilmektedir (19). BKB'nin tedavisinde antikonvülzan, antidepresan, antipsikotik, anksiyolitik, benzodiazepin, lityum ve çeşitli mizaç düzenleyiciler kullanılmaktadır (20).

Bu hastalarla yapılan uzun dönem izlem çalışmalarında çeşitli tedavilerle 10 yıl içinde BKB tanı ölçütlerini karşılamaması esasına göre yapılan değerlendirmede ortalama remisyon oranları %88 olarak bildirilmektedir. Hastaların çoğunda kendine zarar verici davranışlar, tekrarlayan özkiyim girişimleri ve impulsivitenin kontrol altına alındı-

ğı ancak süregelen boşluk duygusu, yalnızlık, süregelen disfori gibi mizaç belirtilerin sürdüğü belirtilmektedir (21).

BKB'nin tedavisinde son zamanlarda serotonin geri alım inhibitörlerinin (SGI) kullanımının azaldığı, mizaç dengeleyiciler ve atipik antipsikotiklerin kullanımının arttığı görülmektedir (22). Yakın tarihte yapılan bir meta-analizde divalproik asitin öfke üzerine en etkili mizaç dengeleyici olduğu, diğer mizaç dengeleyicilerin pek de etkili olmadığı gösterilmiştir. Antidepresan ve antipsikotiklerin etkisinin ise orta düzeyde olduğu belirtilmiştir. Depresif belirtilerde antidepresan ilaçların etkisinin düşük düzeyde olduğu ancak karbamazepin ve divalproik asitin depresif belirtilerde orta düzeyde etkili olduğu gösterilmiştir. Antipsikotik ilaçların aripiprazol dışında depresyon belirtileri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Yapılan bu meta-analizde alkol madde kullanım bozukluğu, intihar riskinin olması ve kendine zarar verici davranışlarının bulunması dışlama ölçütü olarak belirlenirken, dahil edilen araştırmalarda mizaç bozukluğu ekhastalık oranlarının yüksek olduğu belirtilmektedir (23). Klinikte karşımıza gelen birçok borderline hastada intihar davranışları, alkol-madde kullanım bozuklukları ve kendine zarar verici davranışlar sıklıkla görülmektedir. Yapılan bu meta-analizde saptanmış olan bulgular oldukça önemli olmakla birlikte klinik uygulamada gördüğümüz ekhastılığı olan hastalarımıza birebir yordamamızı güçleştirmektedir.

Antidepresan kullanımının bu hasta grubunda depresif belirtiler üzerine sanıldığı aksine daha az etkili olması, mizaç dengeleyici ajanlardan divalproik asitin öfke üzerine etkili olduğunun gösterilmesi, aripiprazolun diğer antipsikotik ilaçların aksine mizaç belirtileri üzerine olumlu etkisinin olduğunun gösterilmiş olması klinik uygulamada akılda tutulabilecek önemli verilerdir.

I. Antidepresan İlaçların BKB Tedavisinde Kullanımı

Yazının bu bölümünde BKB tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların etkinliğini araştıran randomize plasebo kontrollü ve açık uçlu araştırma sonuçları gözden geçirilecektir.

BKB tanısı alan hastaların kendi iç dünyalarını ve başkalarının içsel deneyimlerini tanımlama güçlüklerinin olduğu (mentalizasyon bozuklukları), yoğun öfke, engellenmeye karşı aşırı duyarlılık, dürtüsellik, disfori, yoğun suçluluk duyguları, boşluk ve anlamsızlık hislerinin sık

görüldüğü bilinmektedir. Bu grup hastalarda antidepresan tedavilerin özellikle SGI grubu ilaçların hipokampus-teki stresi azaltarak, sözel anlatımsal bellekte düzelme üzerine olumlu etkiler göstererek psikoterapiden yararlanımı arttırmaktadır (24,25).

Ia. Fluoksetin

İlk çift-kör plasebo kontrollü çalışma Salzman ve ark tarafından yapılmıştır. On üç haftalık izlem çalışmasında DSM-III tanı ölçütleri ile BKB ve eşik altı BKB belirtileri olan 21 hastanın 13'üne fluoksetin, dokuzuna plasebo verilmiştir. Fluoksetin dozu 20mg/gün ile başlanarak 60 mg/güne kadar çıkılmış ve fluoksetin kullanılan grupta öfke ve depresif bulgularda düzelme saptanmıştır (26). Markowitz ve ark tarafından yapılmış olan bir diğer çift-kör-plasebo kontrollü çalışmada 17 BKB tanılı hastaya 14 hafta süreyle fluoksetin tedavisi verilmiş ve ilaç dozu 80mg/güne kadar arttırılmıştır. Araştırmada bu hastaların 10'unda major depresif bozukluk, dokuzunda yaygın anksiyete bozukluğu, altısında obsesif-kompulsif bozukluk, dördünde panik bozukluk, 12'sinde premenstrual sendrom ekhastalığı saptanmıştır ve randomize olarak 8 vakaya plasebo, 9 kişiye ise fluoksetin tedavisi verilmiştir. Hastalar Hamilton Anksiyete Ölçeği, Beck Depresyon Envanteri, SCL-90 ile değerlendirilmiştir. Fluoksetin tedavisi alan grupta anksiyete, depresyon belirtilerinde ve Klinik Global İzlemede belirgin düzelme saptanmıştır. Çalışmada ekhsatalık oranlarının yüksek olmasının çalışmanın sonuçlarını etkilediği düşünülmüştür (20).

Coccaro and Kavoussi'nin fluoksetin tedavisinin dürtüsellik ve öfke üzerine olan etkisini araştırdığı bir başka çalışmada, DSM-III tanı ölçütlerine göre kişilik bozukluğu tanısı alan 40 hasta randomize kontrollü olarak fluoksetin tedavisi kullanmıştır. Çalışmada major depresyon ve bipolar bozukluk tanısı alma dışlama ölçütü olarak belirlenmiştir. Olguların 1/3 BKB tanısı almıştır. Tedavi yanıtı Klinik Global İzlem ve Öfke Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Oniki haftalık çalışmada 2. ayın sonunda, fluoksetin tedavisi alanlarda dürtüsellik ve öfke belirtilerinde düzelme saptanmıştır (27).

Bir başka çalışmada bireysel ve grup diyaletik davranışçı psikoterapi alan 20 BKB tanılı hastaya randomize fluoksetin ve plasebo tedavisi verilmiş ve 12. haftanın sonunda iki grupta tedaviye yanıt açısından farklılık bulunmamıştır. Araştırmacılar etkin olduğu kanıtlanmış ve sürekli uygulanan bir psikoterapi yöntemine eklenen

fluoksetin tedavisinin etkili olmadığını belirtmişlerdir (28).

Kool ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada antidepresan tedavi ve psikoterapinin etkinliği değerlendirilmiştir. Bir grup hasta sadece antidepresan tedavi, diğer grup ise psikoterapi ve antidepresan tedaviyi birlikte kullanmıştır. Araştırmada kullanılan antidepresanlar fluoksetin, amitriptilin ve moklobemiddir. Altı ay süren bu çalışmada 128 major depresif bozukluk tanısı alan vakanın 85'inde en az bir kişilik bozukluğu tanısı saptanmış ve kişilik bozukluğu vakalarının 36'sı sadece ilaç tedavisi kullanırken, 49'u antidepresan tedavi ve psikoterapi birlikte uygulanmıştır. Araştırmanın sonucunda kişilik bozukluğu tanısı olan grupta antidepresan ve psikoterapinin birlikte uygulanmasının daha etkili olduğu saptanmıştır (29).

Ib. Fluvoksamin

Rinne ve ark 38 BKB tanısı alan altı hafta süre 150-200 mg/gün fluvoksamin ve plasebo uyguladıkları araştırma sonucunda fluvoksamin tedavisi alan hastaların mizaç dalgalanmaları, dürtüsellik ve öfke bulgularında belirgin düzelme olduğunu belirtmişlerdir (2).

II. Antidepresan Tedavinin Kullanıldığı Açık Uçlu Araştırma Sonuçları

BKB'de antidepresan ilaçların etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışmalar dışındaki açık uçlu araştırmaların üçü fluoksetin, biri venlafaksin, biri sertralin, biri de duloksetin ile yapılmıştır.

IIa. Fluoksetin

Fluoksetin tedavisinin kullanıldığı üç çalışmada da ilaç, düşük dozlardan (5 mg/gün) yüksek dozlara (80 mg/gün) kadar çıkılmıştır. Tedavinin sonunda 3 çalışmada saptanan ortak bulgu reddedilme duyarlılığı, öfke, depresif mizaç, mizaç dalgalanmaları, iritabilite, anksiyete, dürtüsellik (madde kullanımı, aşırı yemek yeme), paranoide belirtiler, psikotizm, somatizasyon, kişiler arası duyarlılık ve obsesif kompulsif belirtilerde düzelme olduğu yönündedir (30-32).

IIb. Sertralin

Markowitz ve ark. 23 hastada bir yıl süreyle ortalama 322 mg/gün sertralin tedavisi kullanmışlar, depresif belir-

tilerde (beck depresyon puanlarında belirgin düşüş) ve kendine zarar verme davranışında düzelme saptamışlardır (33).

II.c. Mianserin

Montgomery ve ark. borderline ve histirionik kişilik bozukluğu tanısı alan 58 hastaya 30 mg/gün mianserin ve plasebo vermişler. Psikotik bozukluk, depresif bozukluk ve fiziksel hastalık tanısı alan olgular araştırmaya alınmıştır. İntihar davranışı üzerine olan etkinin değerlendirildiği çalışmada plasebo ve mianserin kullanan iki grup arasında değişiklik saptanmamıştır (20).

II. d. Venlafaksin

Venlafaksinın ortalama 315 mg/gün dozunda kullanıldığı çalışmada somatizasyon belirtilerinde düzelme olduğu saptanmıştır (33).

II. e. Duloksetin

BKB tanısı alan bir pilot çalışmada 18 hasta duloksetin tedavisi 60 mg/gün dozunda 12 hafta süreyle kullanılmıştır. Hastalarda dürtüsellik, somatik belirtiler, öfke patlamaları ve mizaç dalgalanmalarında düzelme saptanmıştır. Duloksetin tedavisi baş ağrısı ve bulantı gibi hafif yan etkiler dışında genellikle iyi tolere edilmiştir (34).

Sonuç olarak literatürde BKB tedavisinde kullanılan randomize çift kör plasebo kontrollü 6 araştırma saptanmıştır. Çalışmalarda en sık kullanılan tedavisinin fluoksetin olduğu dikkati çekmektedir. Fluoksetin tedavisinin genellikle yüksek dozlarda kullanıldığı görülmektedir. Araştırmalardaki örneklem sayısının az olması önemli bir sınırlılıktır, ancak çalışmalarda saptanan ortak bulgu fluoksetin tedavisinin BKB'de öfke, dürtüsellik ve davranış sorunları üzerine olumlu etkisinin olduğu yönündedir. Diğer yeni kuşak antidepressan ilaçlarla ilgili randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Venlafaksin ve duloksetin ile yapılan çalışmalarda somatik belirtileri olan hastalarda olumlu yanıt alınabileceği yönündedir. Psikoterapi ve farmakoterapinin birlikte uygulandığı hastalarda farmakolojik tedavinin psikoterapinin etkinliğini artırdığı yönündedir. Uygulana psikoterapinin niteliğine göre bazı çalışmalarda farmakoterapinin etkinliğinin olmadığı yönünde araştırma sonuçları da bulunmaktadır. BKB'de ekhastalık olarak psikiyatrik bozuklukların varlığı ve klinikte ön planda olan yakınmaların niteliği göz önüne alınarak antidepressan seçiminin

yapılmasının uygun olacağı görülmektedir. Seçilen antidepressan tedavinin yüksek dozlarda kullanılması tedavi yanıtını arttırmaktadır. Literatürde en çok fluoksetinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar vardır. Dürtüsellik, öfke ve mizaç dalgalanmaları üzerine fluoksetinin etkinliği gösterilmiştir. Tedavi seçimi yaparken bu verilerin akılda tutulması klinisyenin uygun tedaviyi seçmesine yardımcı olacaktır. Bu hastaların genel özellikleri nedeniyle takip edilmesinden kaynaklanan zorluklar, ekhastalık varlığı tedavi uyumunu zorlaştırmaktadır. Hastaların çok yönlü ele alınması gerekmektedir ve BKB tedavisinde tedavi kılavuzlarında da belirtildiği gibi birinci seçenek tedavinin psikoterapi sağaltımı olduğu unutulmamalıdır.

III. İkinci Kuşak Antipsikotik İlaçların BKB Tedavisinde Kullanımı

BKB tanısı alan hastalarda antipsikotik ilaçlar psikotik belirtilerin, şizotipal belirtilerin ve davranış sorunlarının (ajitasyon, dissosiyatif belirtiler, dürtü denetim bozuklukları) olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Araştırmalarda ilaç dozları düşük dozdan, şizofreni tedavisinde kullanılan yüksek dozlara kadar arttırılabilmektedir. Yazının bu bölümünde ikinci kuşak antipsikotik ilaçlarla yapılan randomize kontrollü ve açık uçlu araştırma sonuçlarına yer verilecektir.

III. a. Klozapin

BKB ve DSM-IV tanı ölçütlerinde BTA psikotik bozukluk tanısı alan 15 hasta ortalama 253 mg/gün, 9 ay süreyle klozapin tedavisi almıştır. Tedavi yanıtı Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği, Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği, Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiş ve toplam puanlarda düzelme saptanmıştır (35).

Benedith ve ark. BKB tanılı ve psikotik bulguları olan 12 hastada 16 hafta süreyle ortalama 44 mg/gün (25-100 mg/gün) klozapin tedavisi kullandıkları çalışmada hastaların psikotik bulgularında düzelme saptamışlardır. Mizaç dalgalanmaları ve dürtüsellik gibi diğer belirtilerde de iyileşme olduğu belirtilen hastaların psikososyal işlevselliğinde de olumlu değişiklikler saptanmıştır (36).

III. b. Olanzapin

Schulz ve ark BKB ve distimik bozukluk tanısı alan 11 hastaya 8 hafta süre ile ortalama 7.7 mg/gün olanzapin

tedavisi uygulamıştır. Tedavi yanıtı Kısa Psikiyatrik Değerlendirme ölçeği, Belirti Tarama Listesi, Baret İmpulsivite Ölçeği ve İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi ölçeği ile değerlendirilmiştir. Ölçek puanlarında azalma saptanmış, özellikle kişiler arası duyarlılık, depresyon, öfke, psikotizm ve genel psikopatoloji alt puanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (37).

Schulz ve ark yapmış olduğu bir başka çok merkezli randomize plasebo kontrollü çalışmada 355 BKB hastası 12 hafta süreyle değerlendirilmiştir. Yüz elli beş ortalama 2,5-20 mg/gün olanzapin tedavisi kullanmış, 159 olguya plasebo verilmiştir. Araştırmanın sonunda olanzapin tedavisi alan BKB hastalarında klinik olarak belirgin düzelme saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (38). Yan etki olarak kilo artışı dışında başka bir yan etki görülmemiştir.

Zanarini ve ark 42 BKB hastaya 8 hafta süreyle olanzapin, fluoksetin ve olanzapin-fluoksetin kombinasyon tedavisi uygulamıştır. Araştırmanın sonunda olanzapin-fluoksetin kombinasyon tedavisinin depresif belirtiler, dürtüsellik ve öfke üzerine tek başına fluoksetin ve olanzapin tedavisine göre daha etkili olduğu belirtilmiştir (33).

Sonuç olarak araştırma sonuçları BKB tedavisinde olanzapinin hastalığın tüm bulgularında etkili olmadığı, ancak psikotik belirtilerin varlığında, öfke, kişiler arası duyarlılık, paranoid belirtiler eşlik ettiğinde olumlu sonuçların alındığı gösterilmiştir. Araştırmaların en önemli kısıtlılığı örneklem sayısının az olması, değerlendirme ölçeklerinin çeşitliliği ve ekhastalık olmasıdır. Olanzapin birçok çalışmada plaseboya üstün bulunmuştur ancak BKB'nin tüm bulguları da özellikle depresif belirtiler üzerine etkili olmadığı belirtilmektedir. Özetle, BKB hastalarında psikotik, paranoid belirtilerin eşlik ettiği, kişiler arası duyarlılık, öfke gibi bulguların ön planda olduğu durumlarda olanzapin tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir.

III. c. Aripiprazol

Nickel ve ark yapmış olduğu plasebo kontrollü çalışmada BKB tanısı olan 52 hastaya 8 hafta süre ile 26'sı ortalama 15mg/gün aripiprazol tedavisi, 26'sı plasebo kullanmıştır. Tedavinin sonunda hastaların öfke, anksiyete, kendine zarar verici davranışlar, kişiler arası ilişkilerde duyarlılık, psikotik ve depresif belirtilerde düzelme olduğu saptanmıştır. Aripiprazol D2 parsiyel agonist etki ve serotonerjik etkisi nedeniyle özellikle mizaç belirtileri olan has-

talarda etkili bir seçenek olarak değerlendirilmiştir (39).

Atipik antipsikotik ilaçların depresif belirtilerde etkili olmadığı ancak aripiprazolün etki mekanizması nedeniyle özellikle BKB depresif belirtilerde olumlu yanıt alınabileceği akılda tutulmalıdır. BKB uygun olan klinik durumlarda antipsikotik tedavi kullanılmalıdır ancak bu hasta grubunda sıklıkla (%41,7-53) eşlik eden yeme bozukluklarının olabileceği unutulmamalı (40,41) ve hastalar metabolik yan etkiler açısından izlenmelidir.

IV. Antikonvülzan İlaçların BKB Tedavisinde Kullanımı

IV. a. Divalproex

Hollander ve ark BKB tanısı alan 16 hastada 10 hafta divalproexin kullanıldığı randomize plasebo kontrollü bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmada plasebo (n=4) kullanılan hastaların tamamı çalışmadan ayrılmıştır ve divalproex kullanan 12 hastanın sadece 6 tanesi araştırmayı tamamlamıştır. Tedavi sonunda altı hastanın beş tanesinin Klinik Global İzlem ve İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi ölçek puanlarında düzelme olduğu saptanmıştır. Araştırmanın en önemli kısıtlılığı olgu sayısının az olması ve çalışmayı tamamlama oranlarının oldukça düşük olmasıdır (42).

Divalproex ile yapılan bir başka randomize plasebo kontrollü çalışmada BKB tanısı alan 30 kadın ve bipolar bozukluk II ekhastalığı olan hastalara divalproex (n=20) ve plasebo (n=10) divalproex uygulanmıştır. Tedavinin 6. ayında hastalar Belirti Tarama Listesi ile değerlendirilmiş ve kişilerarası duyarlılık, öfke ve hostilite belirtilerinde önemli oranda düzelme saptanmıştır (43).

Hollander ve ark. dürtüsellik ve öfke belirtileri üzerine divalproexin etkinliğini araştırdıkları plasebo kontrollü bir başka çalışmada 246 hasta alınmıştır. Yapılan değerlendirmede (DSM-IV tanı ölçütleri kullanılmış) 34 hasta TSSB, 116 hastada aralıklı patlayıcı bozukluk, 96 hasta B kümesi kişilik bozukluğu (n=52) tanısı almıştır. Hastaların %41'i çalışmayı tamamlamamıştır. Tedavi yanıtı 12. haftanın sonunda değerlendirilmiştir. Divalproexle tedavi olan B kümesi kişilik bozukluğu tanılı hastaların Klinik Global İzlem puanlarında, dürtüsellik, öfke ve iritabilite belirtilerinde plasebo grubuna göre belirgin bir düzelme olduğu saptanmıştır (44).

Hollander ve ark. plasebo kontrollü bir çalışmada BKB

tanısı alan 52 hastada 12 hafta ortalama 500-2250 mg/gün dozlarında divalproeks tedavisi kullanmışlardır. Tedavinin sonunda hastaların dürtüsellik ve öfke belirtilerinde düzelme olduğu saptanmıştır (45).

Mizaç dengeleyicilerinden divalproeksle yapılan plasebo kontrollü araştırma sonuçlarında elde edilen ortak bulgu BKB hastalarındaki dürtüsellik, öfke, kişiler arası duyarlılık gibi belirtileri iyileştirdiği yönündedir. Tedavide uygulanan dozlar katılımcıların klinik özelliklerine göre farklılık gösterse de 500-2250 mg/gün arasında değişiklik göstermektedir. Yapılan araştırmalardaki en önemli sınırlılık bu hastaların izlemindeki zorlukların olması, ekhastalık varlığı ve örneklem sayısının az olmasıdır. Sonuç olarak BKB hastalarında en sık divalproeksin etkinliğinin araştırıldığı saptanmıştır. Literatürde şimdilik kanıt değeri en yüksek ajan olarak tanımlanmaktadır. BKB hastalarında mizaç düzenleyici seçimini yapmadan önce eşlik eden mizaç bozukluklarının saptanması, hastanın tedavi uyumunun değerlendirilmesi ve beraberinde psikoterapi yaklaşımlarının eklenmesi uzun dönemde remisyon oranlarının artmasını sağlayacaktır.

IV. b. Karbamazepin

Fuente ve ark 1994 yılında yapmış olduğu bir çalışmada BKB tanısı alan 20 hastada ortalama 30.9 mg/gün karbamazepin tedavisi kullanılmış ve plaseboya üstün olmadığı saptanmıştır (46). Bir başka çalışmada BKB tanısı alan 16 hastaya alprazolam 4,7 mg/gün, karbamazepin 820 mg/gün, tranilsipromin 7,8 mg/gün olarak tedavi verilmiştir. Karbamazepin tedavisi alan hastalarda davranım bozukluğu belirtilerinde azalma saptanmıştır (47).

Literatürde karbamazepin tedavisinin etkinliğini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Araştırma sonuçları çelişkilidir. Karbamazepinin bir grup hastada davranım sorunlarına iyi geldiği yönünde sonuçlar saptansa da bu bulgunun daha geniş örneklem üzerinde araştırılmasına gereksinim vardır. Klinik uygulamada BKB hastalarında sıklıkla kullanılabilen karbamazepin tedavisinin sanıldığı gibi aksine kanıt değeri henüz düşüktür. Mizaç düzenleyici başlanan hastaların gerekli tetkiklerinin yapılması, özkiyim riski olan hastalarda ilaç seçimi yaparken dikkatli olunması ve yan etkiler açısından izlenmesi gerekmektedir.

IV. c. Lamotrijin

Lamotrijin tedavisinin etkinliğini araştıran randomize plasebo kontrollü çalışmada BKB tanısı alan 28 hastaya

12 hafta tedavi uygulanmıştır. Hastaların dürtüsellik ve mizaç dalgalanmalarında düzelme saptanmıştır (48). Yakın tarihli bir başka araştırmada 50-200 mg/gün dozlarında lamotrijin tedavisinin kullanıldığı BKB hastalarında dürtüsellik ve öfke belirtilerinde düzelme saptanmıştır (49).

Lamotrijinin etkinliğini araştıran 2 çalışmanın sonuçları tutarlıdır. Her 2 araştırmada da hastaların dürtüsellik, öfke ve mizaç belirtilerinde iyileşmenin saptandığı belirtilmektedir. Tedavide kullanılan ilaç dozu 50-200 mg/gün aralığında değişmektedir. Lamotrijinle yapılan araştırma sayısı sınırlı olsa da umut verici sonuçların olduğu söylenebilir. BKB hastalarında mizaç dengeleyici başlanması düşünüldüğünde divalproeksten sonra ikinci seçenek olarak lamotrijin tedavisi akıld tutulabilir.

V. Diğer

BKB tedavisinde kullanılan ajanlardan Omega-3 ve klonidin ile yapılmış plasebo kontrollü randomize araştırmalar vardır. BKB tanısı alan 30 hastaya 8 hafta 1gr/gün hastada omega-3 veya plasebo verilmiştir. Tedavi sonunda hastalarda herhangi bir yan etkinin görülmediği ve depresif belirtilerde düzelme olduğu belirtilmiştir (50).

Klonidin tedavisinin verildiği BKB tanısı alan hastalarda akut dönemde özkiyim düşünceleri, kendine zarar verici davranışlar ve disosiyatif belirtilerde düzelme saptanmıştır (51). Klonidin tedavisinin kullanıldığı bir başka randomize kontrollü çalışmada ise BKB tanısı alan hastaların hastalığa özgü çekirdek bulgularının düzelmediği ancak TSSB ekhastalığı hastalarında aşırı uyarılmışlık, uyku bozukluğu gibi belirtilerin düzeldiği saptanmıştır (52).

Özetle, BKB tedavisinde birçok psikotrop ilaç kullanılmaktadır. Antidepresan, antipsikotik, mizaç dengeleyicileri, omega-3 ve klonidin gibi farklı etki düzeneğini sahip ilaçlarla tedaviler uygulanmaktadır. Antidepresan ilaçlardan fluoksetin, mizaç dengeleyicilerden divalproik asit, antipsikotik ilaçlardan olanzapin ve aripiprazol ile yapılan plasebo kontrollü randomize araştırma sonuçları BKB tanısı alan hastaların bazı bulgularının tedaviye olumlu yanıt alındığını göstermektedir. Bu hasta grubunda ilaç tedavisine başlamadan önce hastalarda ekhastalık varlığının araştırılması ve tedavi uyumunun değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Klinik olarak ön planda olan belirti veya belirti kümeleri saptanarak (mizaç, davranım sorun-

Tablo 1: BKB Tedavisinde Kullanılan Antidepresan, Antipsikotik ve Antikonvulsan Ajanlarla Yapılan Randomize Plasebo Kontrollü Çalışmaların Sonuçları

Araştırma	Tedavi	Doz	Süre	N	Sonuç
Rinne ve ark 2002	Fluvoksamin	150-200 mg/gün	6 hafta	38 k	Mizaç dalgalanmalarında etkili
Salzman ve ark 1995	Fluoksetin	20-60mg/gün	12 hafta	27 e+k	Öfkede etkili
Markowitz ve ark 1991	Fluoksetin	80 mg/gün	14 hafta	17	Öfkede etkili
Coccaro ve Kavoussi 1997	Fluoksetin	20-40mg/gün	12hafta	40 e+k	Öfkede etkili
Simpson ve ark 2004	Fluoksetin+ DBT	20-40mg/gün	12 hafta	25 k	Anksiyete ve hostilitede etkili
Benedetti ve ark 1998	Klozapin	25-100mg/gün	16 hafta	12	Psikotik belirtilerde, impulsivite ve affektif labilitede etkili
Schulz 2008	Olanzapin	5-20 mg/gün	12 hafta	314 e+k	Anlamli fark yok
Nickel 2006	Aripiprazol	15mg/gün	8 hafta	52 e+k	Agresyon, anksiyete, depresyon, psikotik belirti, kişilerarası ilişkiler, kendine zarar verici davranışlar üzerine etkili
Frankenburg 2002	Divalproeks	850mg/gün	6 hafta	30 k	Öfke, hostilite ve agresyonda etkili
Hollander 2001	Divalproeks	64.6 kan düzeyi	10hafta	16 e+k	Kişilerarası ilişkiler ve depresyonda etkili
Tritt 2009	Lamotrijin	50-200mg	8 hafta	27 k	İmpulsivite ve öfkede etkili

ları, düşünce bozuklukları gibi) psikotrop ajan seçimi yapılmalıdır. Farmakolojik tedaviyle psikoterapi ve/veya düzenli psikoterapotik görüşmelerin birlikte yürütülmesi tedavi yanıtının artmasını sağlayacaktır.

Borderline kişilik bozukluğu tedavisinde kullanılan psikotrop ilaçların özeti Tablo 1’de sunulmuştur.

II. ANTİSOSYAL KİŞİLİK BOZUKLUĞU

Antisosyal kişilik bozukluğu (ASKB) empati yoksunluğu, şiddete eğilim, agresyon ve suça karışma gibi belirtilerin ön planda olduğu bir psikiyatrik bozukluktur. DSM-IV ve ICD- 10’da ASKB tanı ölçütleri tanımlanmakla birlikte yazarlar sosyopat kavramının tam olarak antisosyal kişilik bozukluğunu karşılamadığını belirtmektedirler (53).

ASKB etiyojisine yönelik araştırmalar kişilik bozukluğunun temel belirtileri olarak kabul edilen öfke ve empati yoksunluğunun nörobiyolojisine yoğunlaşmıştır. Bu konuda yapılan önemli birkaç araştırma öncelikle empatinin nöral devreleriyle ilgilidir. Bilindiği gibi empa-

ti bir başka kişinin yerine kendini koyabilme olarak tanımlanmaktadır. Temelde limbik sistemle ilişkili gibi görünen empatinin aslında daha ağırlıklı olarak insula ve singulat korteksle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Bir başkasının emosyonlarını tanımlamada ayna nöronların etkili olduğu gösterilmiş ve ASKB bu nöral devrelerde sorunların olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle bir başkasının acısını hissetmede insulanın, anterior singulat korteksin ise acının emosyonel yönünü algılamada etkili olduğu belirtilmektedir (54). Sonuç olarak anterior singulat korteks ve insulanın birbiriyle olan ilişkisi emosyon ve empatide önemlidir. ASKB ve psikopatik bireylerde bu devrelerin birçoğunda anormalliklerin olduğu gösterilmiştir. Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında ASKB tanısı alan hastalarda amigdala, orbitofrontal korteks hipoaktivitesi, ventromedial prefrontal korteks işlev bozukluğu, insula ve anterior singulat kortekte azalmış aktivite, limbik ve paralimbik devrelerde azalmış aktivite saptanmıştır (55) Bu hastalarda strese kortizol yanıtının azaldığı, serotonin düzenlenmesinde bozukluk ve testosteron seviyesinde artışın olduğu bildi-

rilmektedir (56).

ASKB tanısı alan hastaların tedavisi BDT olarak tanımlanmaktadır. NICE (İngiliz Ulusal Sağlık ve Klinik Uygulama Enstitüsü) tedavi kılavuzunda ASKB'de farmakoterapinin yararının olmadığı belirtilerek yalnızca depresyon ve anksiyete ekhastalığının eşlik ettiği durumlarda ilaç tedavisi önerilmektedir (57).

ASKB bireylerde ilk randomize plasebo kontrollü araştırmalardan Sheard tarafından 1971 ve 1976 yılında yapılmıştır. Araştırmacı 0,6-1,5 ml doz aralığında lityum kullandıkları bu çalışmada hastalarda sözel ve fiziksel agresyonda düzelme olduğunu saptamıştır (58).

Lion 1979 yılında yaptığı bir çalışmada klordiapezoksit ve oksazepam ile hostilite ve anksiyete belirtilerinde düzelme olduğunu belirtmiştir (58). Barrat ve ark 1991 yılında yaptığı bir çalışmada 4 hafta süre ile 100-300 mg/gün fenitoin tedavisi uygulamış ve agresif davranışlar, anksiyete ve depresyon belirtilerinde düzelme saptamıştır (58). Barrat ve ark 1997 yılında yapmış olduğu bir başka çalışmada 6 hafta süreyle 300 mg/gün fenitoin tedavisi vermiş ve dürtüsellik ve davranış sorunlarında düzelme olduğunu belirtmiştir (59).

ASKB tanısı alan hastalarda yapılan araştırmaların çoğunun eski tarihli olduğu görülmektedir. Yakın tarihte yapılmış bir randomize plasebo kontrollü çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konudaki kontrollü çalışmaların sınırlı olmasının en önemli nedenlerinden biri bu hasta grubuyla çalışmanın getirmiş olduğu zorluklardır.

ASKB tedavisinde klinik uygulamada sıklıkla kullanılan risperidon ve SGİ'lerle yapılmış kontrollü çalışmalara rastlanmamıştır. ASKB tanısı alan bir hastada risperidon verilen bir olgu sunumunda hastanın davranış sorunlarının kontrol altına alındığı belirtilmiştir ancak hastaya psikoterapi uygulanıp uygulanmadığı belirtilmemektedir (60).

ASKB'nin farmakolojik tedavisiyle ilişkili elimizdeki kanıta dayalı veriler oldukça sınırlıdır. İlerleyen nörobiyolojik araştırmalar sonuçlarının hastalık etiolojisine yönelik bilginin artması sonucunda farklı tedavi seçenekleri gündeme gelecektir. Klinik uygulamalarda sıklıkla zorluk yaşanan bu hasta grubunun etkin tedavisi sağlanabilecektir.

III. ŞİZOTİPAL KİŞİLİK BOZUKLUĞU

Şizotipal kişilik bozukluğu (ŞKB) kişiler arası ilişkiler-

de sorunlar ve psikoz benzeri belirtilerin olduğu şizofreni benzeri bir tablodur. Bu kişilerde bilişsel bozuklukların özellikle dikkat, yürütücü işlevlerde sorunlarının olduğu gösterilmiştir. Etiyolojisinde genetik geçişin %41-49 oranında olduğu belirtilen ŞKB hastalarında genetik çalışmalarda COMT-Val158-Met nükleotid polimorfizmi ve dopamin taşıyıcısı ve D4 geniyle ilişkili bozuklukların olduğu belirtilmektedir (61).

Yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında ŞKB hastalarında ventriküllerde genişleme, süperior temporal girus hacminde azalma, talamus ve bazal ganglion hacminde azalma, korpus kallozum hacminde azalma, parahipokampal girus asimetrisi ve anterior singulat girus asimetrisi gibi birçok yapısal değişikliklerin olduğu belirtilmektedir (62).

Şizofreni spektrum bozuklukları içinde değerlendirilen bu kişilik bozukluğunun tedavisinde antipsikotik ilaçların yararlı olduğu gösterilmiştir. Yapılan açık uçlu çalışmalarda antidepresan ilaçların depresif belirtilerin ve kendine zarar verici davranışların olduğu durumlarda etkili olduğu belirtilmektedir (32).

ŞKB tanısı alan hastalarda yapılan araştırmalarda bilişsel bozuklukların tedavisi hedeflenmektedir. Pergolid (dopamin agonisti) ve guanfazin (noradrenerjik alfa 2 agonist) kullanılan hastalarda bilişsel performansın arttığı gösterilmiştir (63,64). McClure ve ark. 2 mg/dl guanfazin tedavisi uyguladıkları nöropsikiyatrik testlerde özellikle işlem belleğinde belirgin düzelme olduğunu saptamışlardır (63). McClure ve ark 0,3 mg/dl pergolid tedavisi sonucunda hastaların görsel-uzaysal bellek, sözel bellek ve yürütücü işlevlerde düzelme olduğunu belirtmişlerdir (64). Koeingsberg ve ark ŞKB tanısı alan 25 hastaya 9 hafta 0,25-2 mg/dl risperidon kullanmış ve uyguladıkları ölçek puanlarında düşme saptamışlardır (65).

ŞKB hastalarında yapılan randomize plasebo kontrollü araştırmalar oldukça az sayıdadır. Bu hastalarda bilişsel bozuklukların ve psikotik belirtilerin tedavisi hedeflenmektedir. Bilişsel bozuklukların ön planda olduğu ŞKB tanısı alan hastalarda pergolid ve guanfazin bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Psikotik bulguların olduğu ŞKB tanısı alan hastalarda risperidon tedavisi akılda tutulmalıdır. ŞKB tanısı alan hastaların şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarla ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Ayırıcı tanı ve tedavi güçlükleri olan ŞKB etiyojisini araştıran çalışmaların sağlayacağı yeni bilgiler ışığında etkin ve uygun tedavi seçenekleri gelişebilecektir.

IV. KAÇINGAN KİŞİLİK BOZUKLUĞU

Kaçingan kişilik bozukluğu (KKB) ve sosyal anksiyete bozukluğunu (SAB) etiyolojik ve psikopatolojik açıdan ayırmak güçtür (66). KKB ve anksiyete bozuklukları sıklıkla bir arada görülmektedir (67). Bu nedenle yapılan çalışmalardan elde edilen veriler sıklıkla SAB hastalarıyla yapılan araştırma verilerini içermektedir (58). Kanıta dayalı veriler SAB tedavisinde venlafaksin ve SGİ tedavisinin birinci sıra olduğunu göstermektedir (68-70). İkinci sıra tercih reversible monoaminoksidaz inhibitörlerinin (MAO) inhibitörleri (moklobemid) olarak bildirilmektedir (71). Araştırmalarda gabapentin (72) ve pregabalin SAB tedavisinde etkili olduğu gösterilmektedir (73).

Montgomery ve ark yaptığı bir çalışmada 12 hafta süreyle 517 SAB tanılı hastada 10-20mg essitalopram kullanılmış ve relapsın %22-%50 oranında azaldığı saptanmıştır (74).

Stein ve ark yaptığı çalışmada 28 hafta boyunca 386 SAB hastasında 75-225 mg/gün venlafaksin tedavisi uygulanmış, sosyal fobi belirtileri ve işlevsellikte düzelme olduğu saptanmıştır (68).

Libowitz ve ark yaptığı çalışmada SAB olan 318 hastaya 12 haftalık 201 mg/gün venlafaksin, 46 mg/gün paroksetin ve plasebo verilmiştir. Sosyal anksiyete ve sosyal işlevsellikte venlafaksin paroksetine, paroksetin ise plaseboya üstün bulunmuştur (75).

Kasper ve ark yaptığı bir çalışmada 12 hafta boyunca 358 hastada 10-20 mg/gün essitalopram tedavisi verilmiş, anksiyete ve işlevsellikte düzelme saptanmıştır (76).

Yapılan bir başka çalışmada SAB tanısı alan 86 hastaya 12 hafta süre ile ortalama 202 mg/gün fluvoksamin tedavisi uygulanmış ve psikososyal işlevsellikte düzelme gözlenmiştir (77). SAB tanısı alan 12 hastada 50-200 mg/gün sertralin tedavisi uygulanmış ve hastaların sosyal işlevselliklerinde düzelme saptanmıştır (78). Yapılan bir başka çalışmada SAB olan 204 hastaya 20 hafta süre ile 200 mg/gün sertralin tedavisinin etkin olduğu gösterilmiştir (79).

Allugander ve ark yaptığı bir çalışmada 30-50 mg/gün paroksetin plasebo ile karşılaştırılarak 6 hafta kullanılmış ve SAB hastalarında kaçınma davranışında azalma saptanmıştır. Stein ve ark SAB tanısı alan 183 hastaya 12 hafta paroksetin uyguladıkları çalışmada hastaların sosyal anksiyete belirtilerinde düzelme saptanmıştır. Baldwin ve ark SAB tanısı alan 290 hastada 12 hafta süreyle 20-50 mg/gün paroksetin tedavisi verilmiş ve sosyal anksiyete belirtilerinde iyileşme saptanmıştır (80).

Allugander ve ark SAB tanısı alan 434 hastada 12 hafta 192,4 mg/gün venlafaksin, 44,2 mg/gün paroksetin ve plasebo kullanmıştır. Hastaların anksiyete belirtilerinde düzelme saptanmıştır ve venlafaksin daha hızlı etkisinin başladığı belirtilmiştir (69).

SONUÇ

Özet olarak kişilik bozukluklarında farmakoterapi uygulamaları ile ilişki veriler çeşitlidir. Bu gözden geçirme yazısında öncelikle en sık saptanan kişilik bozukluklarında farmakoterapinin etkinliği ve sonuçları gözden geçirilmiştir. Yazının ulusal literatürde bu alanda yapılmış olan yakın tarihli bir gözden geçirme yazısının olmaması nedeniyle katkı sağlayacağı ve klinik uygulamada yararı olacağı düşünülmüştür. Yazının önemli sınırlılıkları sadece Pubmed, Türk Tıp Dizini ve Türk Psikiyatri Dizini'nin taranmış olmasıdır. Bir diğer sınırlılığı olgu sunumu, açık uçlu araştırmaların ve diğer tanı gruplarında yapılmış olan kişilik bozukluklarıyla ilgili araştırma sonuçlarına yer verilmemesidir. Kişilik bozukluklarının oldukça geniş bir konu olması nedeniyle klinik uygulamada en sık karşımıza çıkan kişilik bozukluklarında yapılmış olan kanıt değeri yüksek araştırma sonuçları ele alınmıştır. Özellikle en sık görülen kişilik bozukluğu olması sebebiyle BKB tedavisi ayrıntılı olarak gözden geçirilmiş, diğer kişilik bozukluklarının kısaca etiyolojisi ve tedavisinden randomize plasebo kontrollü araştırma sonuçları dikkate alınarak bilgi verilmiştir. Ülkemizde kişilik bozukluklarıyla yapılan ilaç araştırmasına bilgimiz dahilinde rastlanmamıştır. Kişilik bozukluğu tanısı alan hastaların tedaviyi sürdürmedeki zorlukları, bu hastaların sıklıkla farklı psikiyatrik bozukluklar ile karşımıza gelmesi, tanı ve ayrıcı tanı güçlüklerinin olması, ilaç araştırmalarının geniş örneklem üzerinde yürütülmesini engelleyen önemli bir kısıtlılıktır. En sık saptanan kişilik bozukluklarından olan BKB tedavisinde atipik antipsikotikler, mizaç düzenleyiciler ve SGİ ile ilişkili orta düzeyde kanıt bulunmuştur ve farmakoterapide çekirdek belirtilerin tedavisi üzerinde durulmaktadır (81). ASKB'de farmakoterapi için kanıt düzeyinin yetersiz olduğu belirtilebilir ve bu grup hastalarda özellikle bilişsel davranışçı terapinin etkin olduğu görülmüştür (53). Şizotipal kişilik bozukluğunun farmakoterapisi için yetersiz kanıt düzeyinin olduğu, tedavide özellikle bilişsel bozuklukların hedeflenmesine vurgu yapılmaktadır (58). Kaçingan kişilik bozukluğunda farmakoterapinin yeterli kanıt düzeyinde olduğu; venlafaksin ve SSRI tedavisinin birinci

seçenek olarak kabul edildiği, MAO ise ikinci seçenek tedavi seçenekleri arasında yer aldığı belirtilmiştir (82).

Kişilik bozukluklarında saptanan süregelen gidiş özellikleri ve uygun tedavi yanıtı elde etmedeki yetersizlikler bu grup hastalarda çoklu ilaç kullanımına zemin hazırlamaktadır (83) ve kişilik bozukluklarında özellikle BKB belirtilerinin tedavisine yönelik çoklu ilaç kullanımının sık olduğu bilinmektedir (84). Ancak bu durum yan etki, ilaç etkileşimi ve ilaç uyumu sorunlarına neden olmakta ve sanıldığı gibi aksine tekli ilaç kullanımına üstünlüğü-

nün olmadığı belirtilmektedir (83).

Kişilik bozukluklarının etiolojisine yönelik yapılan nörobiyolojik araştırmalardaki gelişim, tanı ölçütlerinde ortaya çıkacak olan değişimlerle birlikte yapılacak yeni randomize, plasebo, kontrollü ve vaka sayısının daha fazla olduğu klinik araştırma sonuçları kişilik bozukluklarına uygun şekilde yaklaşıma ve daha doğru tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasına yardımcı olacaktır. Ülkemizde çok merkezli araştırmaların yürütülmesi ve bu konuya olan ilginin artması ile farklı ve yararlı tedavi seçeneklerimiz gelişecektir.

Kaynaklar:

- Spitzer RL, Gibbon M, W, Skodol AE, Williams JBW, Michael B, First MB. Case Book. A Learning Companion to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Version. American Psychiatric Publishing Inc.2002
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed. Washington, DC 1994.
- Widiger TA, Weissman MM. Epidemiology of borderline personality disorder. *Hosp Community Psychiatry* 1991; 42:1015-1021.
- Rinne T, Van den Brink W, Wouters L, van Dyck R. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:2048-2054.
- Gross R, Olfson M, Gameroff M, Shea S, Feder A, Fuentes M, Lantigua R, Weissman MM. Borderline personality disorder in primary care. *Arch Intern Med* 2002; 14: 162:53-60.
- Vedat Ş. DSM-5 Taslak tanı ölçütlerine genel bir bakış: "Batı cephesinde yeni bir şey yok" mu? *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2010; 13:196-208.
- American Psychiatric Association DSM-V development (2010) [http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/Personality and PersonalityDisorders.aspx](http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/PersonalityandPersonalityDisorders.aspx).
- Cloninger C.R, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50: 975-990.
- Hori A. Pharmacotherapy for personality disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52: 13-19.
- Lenzenweger MF, Lane MC, Loranger AW, Kessler RC. DSM-IV personality disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 553-564.
- Al-Alem L, Omar HA. Borderline personality disorder: an overview of history, diagnosis and treatment in adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2008;20:395-404.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.(DSM-IV) (1994) Washington D.C: American Psychiatric Association. Türkçe çevirisi: E Köroğlu ve ark. Ankara Hekimler Yayın birliği.
- McGlashan TH, Grilo CM, Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, Morey LC, Zanarini MC, Stout RL. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study: baseline Axis I/II and II/II diagnostic cooccurrence. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:256-264.
- Sansone RA, Sansone LA. Gender Patterns in Borderline Personality Disorder *Innov Clin Neurosci* 2011;8:16-20.
- Soloff PH, Lynch KG, Kelly TM. Childhood abuse as a risk factor for suicidal behavior in borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2002;16:201-214.
- Black DW, Blum N, Pfohl B, Hale N. Suicidal behavior in borderline personality disorder: prevalence, risk factors, prediction and prevention. *J Pers Disord* 2004;18:226-239.
- Akiskal HS. Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:401-407.
- Paris J, Gunderson J, Weinberg I. The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Compr Psychiatry* 2007;48:145-154.
- American Psychiatric Association. Practic guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder: Treatment recommendations for patients with borderline personality disorder: executive summary of recommendations, Washington DC 2001, p:2
- Abraham PF, Calabrese JR. Research report Evidenced-based pharmacologic treatment of borderline personality disorder: A shift from SSRIs to anticonvulsants and atypical antipsychotics? *J Affect Disord* 2008; 111:21-30.
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Silk KR, Hudson JI, McSweeney LB. The subsyndromal phenomenology of borderline personality disorder: a 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2007;164:929-935.
- Feurino L, Silk KR.State of the Art in the Pharmacologic Treatment of Borderline Personality Disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13:69-75.
- Mercer D, Douglass AB, Links PS. Meta-analyses of mood stabilizers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder: effectiveness for depression and anger symptoms. *J Pers Disord* 2009;23:156-174.
- Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:88-109.
- Glenn AL, Raine A. The neurobiology of psychopathy. *Psychiatr Clin North Am* 2008; 31: 463-475.

26. Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M, Schwartz J, Miyawaki. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:23-29.
27. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1081-1088.
28. Simpson EB, Yen S, Costello E, Rosen K, Begin A, Pistorello J, Pearlstein T. Combined dialectical behavior therapy and fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 379-385.
29. Kool S, Dekker J, Duijsens IJ, de Jonghe F, Puite B. Efficacy of combined therapy and pharmacotherapy for depressed patients with or without personality disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2003; 1:133-141.
30. Norden MJ. Fluoxetine in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 1989, 13: 885-893.
31. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. Fluoxetine trial in borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26:151-154.
32. Markowitz PJ, Calabrese, Schulz SC, Meltzer HY. Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:1064-1067.
33. Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA. A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:903-907.
34. Bellino S, Paradiso E, Bozzatello P, Bogetto F. Efficacy and tolerability of duloxetine in borderline personality disorder a pilot study. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 333-339.
35. Frankenburg FR, Zanarini MC. Clozapine treatment in borderline patients: a preliminary study. *Compr Psychiatry* 1993; 34: 402-405.
36. Benedetti F, Sforzini L, Colombo C, Maffei C, Smeraldi E. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:103-107.
37. Schulz SC, Camlin KL, Berry SA, Jesberger JA. Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999;46: 1429-1435.
38. Schulz SC, Zanarini MC, Bateman A, Bohus M, Detke HC, Trzaskoma Q, Tanaka Y, Lin D, Deberdt W, Corya S. Olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: variable dose 12-week randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2008;193:485-492.
39. Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler C, Pedrosa Gil F, Bachler E, Buschmann W, Rother N, Fartacek R, Egger C, Anvar J, Rother WK, Loew TH, Kaplan P. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2006;163:833-838.
40. Johnson DM, Shea MT, Yen S, Battle CL, Zlotnick C, Sanislow CA, Grilo CM, Skodol AE, Bender DS, McGlashan TH, Gunderson JG, Zanarini MC. Gender differences in borderline personality disorder: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Compr Psychiatry* 2003;44: 284-292.
41. Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, Reynolds V. Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1733-1739.
42. Hollander, E, Allen A, Lopez RP, Bienstock C, Grossman R, Siever L, Margolin L, Stein D. A preliminary double blind placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:199-203.
43. Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:442-446.
44. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, Sommerville KW, Nemeroff CB. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1186-1197.
45. Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162:621-624.
46. De la Fuente JM, Lotstra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:479-486.
47. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:111-119.
48. Reich DB, Zanarini MC, Bieri KA. A preliminary study of lamotrigine in the treatment of affective instability in borderline personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24:270-275.
49. Saunders EFH, Silk K. Personality trait dimensions and the pharmacologic treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychopharm* 2009; 29:461-467.
50. Zanarini MC, Frankenburg FR. Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double blind placebo controlled pilot study. *Am J Psychiatry* 2003;160:167-169.
51. Philipsen A, Richter H, Schmahl C, Peters J, Rüsche N, Bohus M, Lieb K. Clonidine in acute aversive inner tension and self-injurious behavior in female patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1414-1419.
52. Ziegenhorn AA, Roepke S, Schommer NC, Merkl A, Danker-Hopfe H, Perschel FH, Heuser I, Angheliescu IG, Lammers CH. Clonidine improves hyperarousal in borderline personality disorder with or without comorbid posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 2009;29:170-173.
53. Rodrigo C, Rajapakse S, Jayananda G. The 'antisocial' person: an insight in to biology, classification and current evidence on treatment. *Ann Gen Psychiatry* 2010; 9:31.
54. Shirtcliff EA, Vitacco MJ, Graf AR, Gostisha AJ, Merz JL, Zahn-Waxler C. Neurobiology of Empathy and Callousness: Implications for the Development of Antisocial Behavior. *Behav Sci Law* 2009; 27:137-171.
55. Marsh AA, Finger EC, Mitchell DG, Reid ME, Sims C, Kosson DS, Towbin KE, Leibenluft E, Pine DS, Blair RJ. Reduced amygdala response to fearful expressions in children and adolescents with callous-unemotional traits and disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 2008;165:712-720.

56. Rhee SH, Waldman ID. Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a metaanalysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull* 2002;128:490-529.
57. National Institute for Health and Clinical Excellence: Antisocial Personality Disorder: treatment, management and prevention Volume 77. London, UK: National Collaborating Center for Mental Health; 2009.
58. Ripoll LH, Triebwasser J, Siever LJ. Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 15:1-32.
59. Barratt ES, Stanford MS, Felthous AR, Kent TA. The effects of phenytoin on impulsive and premeditated aggression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:341-349.
60. Hirose S. Effective treatment of aggression and impulsivity in antisocial personality disorder with risperidone. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55:161-162.
61. Savitz J, Van der Merwe L, Newman TK, Stein DJ, Ramesar R. Catechol-o-methyltransferase genotype and childhood trauma may interact to impact schizotypal personality traits. *Behav Genet* 2010;40:415-423.
62. Suzuki M, Zhou SY, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Nohara S, Yamashita I, Matsui M, Seto H, Kurachi M. Volume reduction of the right anterior limb of the internal capsule in patients with schizotypal disorder. *Psychiatry Res* 2004;130:213-225.
63. McClure MM, Barch DM, Romero MJ, Minzenberg MJ, Triebwasser J, Harvey PD, Siever LJ. The effects of guanfacine on context processing abnormalities in schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:1157-1160.
64. McClure MM, Harvey PD, Goodman M, Triebwasser J, New A, Koenigsberg HW, Sprung LJ, Flory JD, Siever LJ. Pergolide treatment of cognitive deficits associated with schizotypal personality disorder: continued evidence of the importance of the dopamine system in the schizophrenia spectrum. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1356-1362.
65. Koenigsberg HW, Reynolds D, Goodman M, New AS, Mitropoulou V, Trestman RL, Silverman J, Siever LJ. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:628-634.
66. Tillfors M, Furmark T, Ekselius L, Fredrikson M. Social phobia and avoidant personality disorder: One spectrum disorder? *Nord J Psychiatry* 2004;58: 147-152.
67. Alden LE, Laposa JM, Taylor CT, Ryder AG. Avoidant personality disorder: current status and future directions. *J Pers Disord* 2002;16:1-29.
68. Stein MB, Pollack MH, Bystritsky A, Kelsey JE, Mangano RM. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;177:280-288.
69. Allgulander C, Mangano R, Zhang J, Dahl AA, Lepola U, Sjödin I, Emilien G. Efficacy of Venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:387-396.
70. Van Ameringen M, Oakman J, Mancini C, Pipe B, Chung H. Predictors of response in generalized social phobia: effect of age of onset. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:42-48.
71. Davidson JR. Pharmacotherapy of social anxiety disorder: what does the evidence tell us? *J Clin Psychiatry* 2006;67:20-26.
72. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, Greist JH, Sutherland SM. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:341-348.
73. Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB, Lydiard RB, Futterer R, Robinson P, Slomkowski M, DuBoff E, Phelps M, Janney CA, Werth JL. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:141-149.
74. Montgomery SA, Nil R, Dürr-Pal N, Loft H, Boulenger JP. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1270-1278.
75. Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:190-198.
76. Kasper S, Stein DJ, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *Br J Psychiatry* 2005;186:222-226.
77. Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, Wiita B. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1999;156:756-760.
78. Katzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Mantle JM, Serlin RC. Sertraline for social phobia: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *Am J Psychiatry* 1995;152:1368-1371.
79. Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, Bowen RC, Chokka PR, Goldner EM, Johnston DG, Lavalley YJ, Nandy S, Pecknold JC, Hadrava V, Swinson RP. Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:275-281.
80. Stein DJ, Versiani M, Hair T, Kumar R. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder: a 24-week study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1111-1118.
81. Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, New AS, Leweke F. Borderline personality disorder. *Lancet* 2011;377:74-84.
82. Herpertz SC, Zanarini M, Schulz CS, Siever L, Lieb K, Möller HJ. WFSBP Task Force on Personality Disorders; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of personality disorders. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:212-244.
83. Kingsbury SJ, Yi D, Simpson GM. Psychopharmacology: Rational and Irrational Polypharmacy. *Psychiatr Serv* 2001; 52:1033-1036.
84. Pascual JC, Martín-Blanco A, Soler J, Ferrer A, Tiana T, Alvarez E, Pérez VA. A naturalistic study of changes in pharmacological prescription for borderline personality disorder in clinical practice: from APA to NICE guidelines. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:349-355.