

Şizofreni ve Madde Kullanım Bozukluğu Eş Tanılı Hastalarda Tedavi

Nesrin Dilbaz¹, Aslı Enez Darçın²

ÖZET:

Şizofreni ve madde kullanım bozukluğu eş tanılı hastalarda tedavi

Şizofreni tanılı bireylerin neredeyse yarısı yaşam boyu madde kullanım bozuklukları (MKB) öyküsüne sahiptir ve bu oran genel populasyonda görüldenden çok yüksektir. Bu eştanınlık kötü klinik sonuçlarla ilişkili olmasına rağmen bu hastaların tedavisi nadiren madde kullanımını hedef alır. Bu yazı şizofreni hastalarında MKB'nin tedavisi ile ilgili literatürün gözden geçirilmesidir.

Anahtar sözcükler: Şizofreni, alkol, madde, eş tanı, tedavi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21:80-90

ABSTRACT:

Treatment of patients with schizophrenia and comorbid substance use disorders

Almost half of schizophrenic patients also present with a lifetime history of substance use disorders, a rate that is much higher than that seen in the general population. Although this comorbidity is associated with poorer clinical outcomes, treatments of these patients rarely target substance use. This paper provides a review of the literature on treatment of substance use disorders in schizophrenic patients.

Key words: Schizophrenia, alcohol, substance, comorbidity, treatment

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21:80-90

¹Doç. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği, Ankara-Türkiye
²Uzm. Dr., Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Kayseri-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Aslı Enez Darçın, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Kocasinan, Kayseri-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address:
aenez5280@yahoo.com.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:
10 Şubat 2011 / February 10, 2011

Bağıntı beyanı:

A.E.D.: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir. N.D.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.

Declaration of interest:

A.E.D.: The author reported no conflict of interest related to this article. N.D.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.

GİRİŞ

Epidemiyolojik çalışmalara göre şizofrenide MKB yaşam boyu yaygınlığı %47 ile %70 arasında değişmekte, nikotin dahil edildiğinde bu oran %80'lere ulaşmaktadır. Nikotine ek olarak alkol ve kannabis en fazla kullanılan maddeler olarak belirlenmiştir. Aynı anda ikiden fazla madde kullanımına da (polivalan patern) bu hasta grubunda sık rastlanmaktadır (1,2).

Şizofreni ve MKB etyolojik ilişkisi henüz tam olarak bilinmemekle beraber, bu konuda 4 varsayım vardır:

1. Her iki hastalık içinde artmış duyarlılık modeli:

Şizofreni hastaları negatif duygulanımlarını düzenlemek için madde kullanmaktadırlar.

2. İkincil madde kullanım modeli:

Şizofreni hastalarında MKB açıklayan en eski kabul edileni self-medikasyon teorisidir. Buna göre hastalar pozitif ve negatif belirtilerini ya da belirtilerin tedavisi için verilen ilaçların yan etkilerini azaltmak için madde kullanmaktadırlar.

3. İkincil psikotik bozukluk modeli:

Madde kullanımı ile tetiklenen psikotik bozuklukları ifade eder.

4. Ortak nörobiyolojik ve psikolojik etkileşimlerle her iki hastalığın devamını sağlayan ikiye yönlü (bidirectional) model: Bu modele göre şizofreni belirtilerinin altında yatan mezokortikolimbik dopamin yollarında ki düzensizliğin, madde kullanımı olan hastalarda beyin ödül devresi eksikliğinden de sorumlu olması ile açıklanmaktadır. Madde kullanımı şizofreni hastalarında geçici olarak normal aktivitelerden haz almalarına olanak sağlayarak bu eksikliği gidermekle birlikte hastalığın kötüleşmesine de yol açmaktadır.

Psikoaktif maddelerin psikopatoloji sürecine negatif etkileri vardır. Madde kötüye kullanımı olan şizofreni hastalarının olmayanlara göre hastane yatışlarının daha sık, tedavi uyumlarının daha kötü, intihar risklerinin daha yüksek olduğu, ayrıca dürtüsel ve şiddet içeren davranışları daha sık sergiledikleri, daha sık evsiz ve işsiz oldukları, daha sık yasal sorunlar ve sağlık sorunları yaşadıkları bilinmektedir (1-4). Psikoaktif maddeler ayrıca ekstrapiramidal belirtilerinin (EPS) ortaya çıkması sırasında antipsikotiklerle etkileşmektedir. Psikoaktif maddeler içerisinde kokain akatizi, diskinezi, distoni ve parkinsonizm gibi eks-

trapiramidal belirtiler ile en sık ilişkilendirilen maddedir (5). Ek psikiyatrik bozukluğu olmayan grupta dahi MKBnı tedavi etmenin zorluğu göz önüne alındığında, psikiyatrik bozukluklarla eş tanımlı MKBnın tedavisinin daha da zor olacağı öngörülebilir. Gerçekten de şizofreni hastalarının yaklaşık %45'inin alkol ve maddeyi bırakabilecekken yalnızca %10'unun bırakabildiği bildirilmektedir (6).

Şizofreni ve Sigara

Normal popülasyonun %21'i, şizofreni tanısı almış olan hastaların ise yaklaşık %72-90'ı sigara içmektedir. Sigara içen şizofreni hastaları genel popülasyona göre daha fazla nikotin bağımlısı olup, daha büyük oranda tıbbi hastalık tanısı almakta ve sigarayı bırakma konusunda daha az yardım aramaktadır. Apati benzeri negatif belirtiler, dezorganize düşünce gibi pozitif belirtiler ve bilişsel bozulma, bu hastaların hem sigarayı bırakma konusunda motivasyonlarını hem de sigarayı bırakma stratejilerini uygulama konusundaki uyumlarını azaltmaktadır.

Diğer yandan sigara içimi şizofreni hastalarının kullanmakta oldukları antipsikotik ilaç tedavilerini de olumsuz etkilemektedir. Başta haloperidol, fenotiazinler, klozapin ve olanzapin olmak üzere antipsikotik metabolizmasında yer alan CYP1A2 mikrozomal enzim sisteminin sigara içimi ile etkinliğinde meydana gelen artış, sigara içen şizofreni hastalarında içmeyenlere kıyasla daha yüksek dozlarda antipsikotik kullanma ihtiyacını açıklayabilir (7-10).

Şizofreni tanısı alan hastalarda işitsel duyuşsal giriş bozukluğundan alfa7-nikotinik reseptörlerin ekspresyonları ve işlevlerindeki değişiklik sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalar şizofreni hastalarının duyuşsal giriş eksikliği üzerine olan olumlu etkisi nedeniyle sigara içtiğini göstermektedir. Ayrıca nikotinin hem dopaminerjik hem de glutamaterjik nörotransmitterler üzerine olan düzenleyici etkisi sigaranın şizofrenide fazla miktarda kullanımını açıklamaktadır.

Şizofreni ile sigara kullanımının birlikteliğinde uygulanan tedavilerle ilgili çalışmalarda nikotin yerine koyma tedavisi (NYKT), bupropion ve vareniklin kullanılmıştır. Vareniklinin kullanımını takiben nöropsikiyatrik belirtileri arttırabildiği konusunda uyarı içeren çalışma ve olgu bildirimlerinin olması nedeni ile ilacın prospektüsüne bu ilacın nöropsikiyatrik belirtileri arttırabileceği, ajitasyon, depresif duygu durum, intihar eğilimi yapabileceği ve

varolan psikiyatrik durumun kötüleşebileceği bilgileri eklenmiştir (11). Vareniklinin şizofreni, bipolar hastalıklar ve major depresyon geçiren olgularda güvenilirlik çalışmaları henüz yapılmadığından bu tür seçilmiş olgularda ancak psikiyatri uzmanlarının yakın takibi ile kullanımını önerilmektedir (12,13). Bu ilaçların tedaviye eklendiği çalışmalar Tablo 1'de ayrıntılı olarak yer almaktadır. Psikofarmakolojik tedaviler bilişsel davranışçı girişimlerle kombine edildiğinde olumlu sonuçlar alınabilmektedir.

Şizofreni ve Alkol

Yapılan çalışmalar şizofreni hastalarının %25 ila %45 oranında alkol kullanım bozukluğu tanısını alacak düzeyde alkol kullanımlarının olduğunu göstermektedir (20,21). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise şizofreni hastalarında yaşam boyu alkol kullanma sıklığı %63.3, alkol kötüye kullanımı ve bağımlılık oranları ise %8.1 olarak bulunmuştur (22). Başka bir çalışma ise şizofreni hastalarında alkol kullanım bozukluğu sıklığını %7 olarak bildirmektedir (23). Bu rakamlar her ne kadar aynı grup hastalarda alkol kullanım oranları ile ilgili yurtdışı verilerinden düşük olsa da, ülkemizde genel toplumda yapılan çalışmalarda alkol kullanım bozukluğu oranları ile karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarında alkol kullanımının genel topluma oranla yüksek sıklıkta görüldüğü söylenebilir (24). Alkol kullanım bozukluğu ek tanısı olan şizofreni hastalarının olmayanlara kıyasla hastalık belirtilerinin daha şiddetli olduğu, daha sık hastaneye yattıkları ve uzun dönem tedavi sonuçlarının daha olumsuz olduğu bildirilmektedir (25). Her ne kadar alkolün antipsikotik etkinliğini azalttığına dair bilgi bulunmasa da birlikte kullanımları santral sinir sistemini deprese edici etkilerde artma, letarji, hipotansiyon, solunum depresyonu, özellikle fenotiazinlerle olan sersemlik hissi gibi olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Bununla birlikte antipsikotik tedavi sırasında kullanılan alkolün ekstrapiramidal sistem yan etkilerini artırdığı ve hepatotoksisteye yol açtığı da bilinmektedir (26).

Şizofreniye ek olarak görülen alkol bağımlılığı için FDA onaylı tedaviler disülfiram, oral naltrekson, akampirosat ve son olarak yeni onaylanan uzamış salımlı enjeksiyon formülü naltreksonu (Vivitrol®) içerir. Bu ilaçların şizofreniye eşlik eden alkol kullanım bozukluklarında ek tedavi olarak kullanımları ve olumlu etkilerine ilişkin literatür verisi bulunmaktadır ve Tablo 2'de ilgili çalışmalara yer verilmiştir.

Tablo 1: Şizofreni ve sigara kullanımı tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar

Çalışma	Süre	Hasta özellikleri	Tedavi	Hasta sayısı	Bulgular	Kanıt Dercesi
George ve ark. (2000) (14)	10 hf	Sigara kullanan Sch	NKYT+Grup terapisi	45	Birinci kuşak antipsikotik (BKA) kullananların %22'si, ikinci kuşak antipsikotik (IKA) kullananların %56'sı sigarayı bırakmıştır.	IIb
George ve ark. (2002) (15)	Veri yok	Sigara kullanan Sch	Bupropion	32	Bupropion plaseboya göre sigara bırakma oranlarını anlamlı olarak artırmıştır. Bupropion negatif belirtilerde düzelmeye sağlamış ve pozitif belirtileri artırmamıştır. IKA'lar bupropionun sigara kesilmesi ile ilgili etkilerini artırmıştır.	Ia
Evins ve ark. (2005) (16)	12 hf	Sigara kullanan Sch	Bupropion	53	Bupropion plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek oranda ve daha uzun süre sigara bırakılmasını sağlamış, pozitif belirtilerde alevlenmeye yol açmaksızın negatif ve depresif belirtilerde düzelmeye sağlamıştır.	Ia
McEvoy ve ark. (1995) (17)	12 hf	Sigara kullanan Sch	BKA vs Klozapin	12	BKA'lerden klozapine geçilmesi sigara kullanımında %25-35 azalma sağlamıştır.	III
McEvoy ve ark. (1999) (18)	12 hf	Sigara kullanan Sch	BKA vs Klozapin	55	BKA'lerden klozapine geçilmesi sigara kullanımında azalma sağlamıştır.	III
Stapleton ve ark. (2007) (12)	4 hf	Sigara kullanan Sch	Vareniklin vs NKYT	111'i sch/bipolar boz/ depr. olan 412 hasta	İlk 4 hf için vareniklin NKYT'e göre sigaranın bırakılması açısından daha etkili olmuştur. Sigaraya aşerme NKYT'e göre daha az şiddetli olmuştur. Vareniklin ek ruhsal hastalığı olanlarda alevlenmeye yol açmamış ve olmayanlarla eş etkinlik sağlamıştır.	Ib
Smith ve ark. (2009) (13)	12 hf	Sigara kullanan Sch	Vareniklin	14	Bilişsel belirtiler üzerine olumlu etkiler olurken depresyon ya da intihar düşüncesine yol açmamıştır.	IIb
Evins ve ark. (2008) (19)	24 hf	Sigara kullanan Sch	Vareniklin	19	Hastalar sigaraya aşermeye azalma bildirmişlerdir, 4 hasta yan etkiler nedeniyle ile tedaviyi terk etmiştir. Hastaların psikopatolojilerinde alevlenme olmamıştır.	IIb

Tablo 2: Şizofreni ve MKB tedavisinde aşermeyi önleyen ilaçlar

Çalışma	Süre	Hasta özellikleri	Tedavi	Hasta sayısı	Bulgular	Kanıt Dercesi
Kofoed ve ark. (1986) (27)	24 ay	Sch +Alkol kullanım boz (%44 ek madde KK)	Disulfiram	16'sı sch 32 psikiyatrik eştanılı hasta	2 ay sonunda hastaların %66'sı, ek madde kullanımı varsa 6 ay sonunda %100'ü tedavi programını terk etmiştir. Program içerisinde kalan hastaların tedavi günü sayısı düşmüş, disulfiram iyi tolere edilmiştir.	III
Mueser ve ark. (2003) (28)	36 ay	Sch /Şizoaff. Boz+ Alkol kullanım boz (%27 ek madde KK)	Disulfiram	23'ü sch/şizoaff. boz. olan 33 psikiyatrik eştanılı hasta	Alkol ve madde kullanımında anlamlı azalma, hastanede kalış süresinde kısalma, psikopatolojiye önemli etkisi olmamıştır.	III
Batkive ark. (2007) (29)	8 hf	Sch/şizoaff. boz + Alkol kullanım boz	Naltrekson	19	Alkol aşermesi ve kullanımında anlamlı azalma ile birlikte bağımlılık şiddeti ölçgei alkol puanları ile PANSS tüm puanlarında azalma izlenmiştir.	III
Maxwell ve Shinderman (2000) (30)	8 hf	Sch/şizoaff. boz + Alkol kullanım boz	Naltrekson	24'ü sch/şizoaff. boz. olan 72 psikiyatrik eştanılı hasta	Ek olarak 3 hasta disulfiram almaktadır. Hastaların %97'si çalışma süresince alkol kullanmalarına rağmen kullanım miktarlarında başlangıca göre anlamlı düşme izlenmiştir.	III
Petrakis ve ark. (2004) (31)	12 hf	Sch/şizoaff. boz + Alkol kullanım boz	Naltrekson	31 erkek hasta	Alkol aşermesi ve kullanımında anlamlı azalma görülmüş, psikopatolojiye etki izlenmemiştir.	IIb

Şizofreni ve Kannabis

Şizofrenisi olan kişilerde kannabis kullanım oranları %27 ile % 42 arasında değişmektedir ve bu oranlar genel popülasyona göre yüksek değerlerdir (32). Şizofreni hastalarında en sık kötüye kullanılan yasadışı maddenin kannabis olduğu bildirilmektedir (33,34).

Son gözden geçirmeler ve uzunlamasına çalışmaların meta analizleri psikiyatrik belirtilerin gelişmesi öncesinde kannabis kullanımının doz bağımlı olarak psikotik bozuklukların gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (35). Esrar kullanımı ve şizofreni gelişimi ile ilgili bir izlem çalışmasında, yaşam boyu elliden fazla kullanım bildirenlerde 6 kat fazla şizofreni geliştirme riski saptanmıştır (36). Van Os ve arkadaşları 3 yıllık izlem çalışmalarında, kannabis kullanımının sağlıklı bireylerde psikoz gelişme olasılığını artırdığını, psikozu olan kişilerde ise hastalığın gidişini olumsuz olarak etkilediği sonucuna varmışlardır (37).

Kannabis kullanımı ve şizofreni spektrumu bozukluğu arasındaki etyolojik ilişkinin, kannabinoid reseptörler ve bazı genetik polimorfizmlerle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Kannabinoid 1 (CB-1) reseptörü dopaminerjik ve glutamaterjik sistem gibi şizofreni etyolojisinde rol oynayan bir grup nörotransmitter sistemi ile ilişki halindedir. Kannabis kullanımı sonrasında psikoz gelişen hastaların beyinlerinde CB-1 reseptörlerinin bölgesel yoğunluğunda özgül farklılıklar gösterilmiştir (38). Kannabis kullanımı olan adolesanlarda yapılan bir başka çalışmada ise katekol-O-metiltransferaz (COMT) genindeki fonksiyonel bir polimorfizme sahip olmanın, psikoz ortaya çıkışı için orta derecede bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. COMT geni Val-158 alleli taşıyanlarda kannabis kullanımı ile psikoz ortaya çıkma riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir (39).

Şizofreni spektrum bozukluğu olan hastalarda kannabis kullanım bozukluğuna yönelik yaklaşımlarla ilgili bilgilerimiz; literatürdeki mevcut çalışmaların kannabis dışındaki diğer maddeleri kullanan hastaları dışlamaması, yarıdan azının randomize kontrollü çalışmalar olması ve örneklem sayılarının küçüklüğü nedeni ile yetersizdir. Temiz idrar örnekleri için para ya da fiş verilmesi gibi pozitif pekiştirici uygulamasının kannabis kullanımının tedavisinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (40).

Şizofreni ve Kokain

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının %15 ila

%50'sinin kokain kullandığı bildirilmektedir (20,41). Kokainin, şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerini azaltabileceği ve sıklıkla depresyonu gidermek için kullanıldığı bildirilmektedir (25). Kokainin dopamin sinaptik kavşağında dopamin konsantrasyonuna, dolayısı ile D1 ve D2 reseptör aktivitelerinde artışa sebep olduğu ve böylelikle kullanıcılarda psikotik belirtiler oluşturabileceği de bilgilermiz arasındadır (42).

Kokain bağımlılığı için FDA onaylı bir ilaç bulunmamasıyla birlikte birçok çalışma kokain bağımlılığı ve şizofreninin birlikte olduğu durumlarda sınırlı yararlarına rağmen trisiklik antidepressanların (desipramin, imipramin) kullanıldığını göstermektedir (43).

Şizofreni ve Opioidler

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar şizofreni hastalarının madde kullanımının bölgesel tercihler gösterdiği sonucuna varmaktadır. Buna göre Avrupa'da şizofreni hastalarında madde kullanımı Amerika Birleşik Devletleri'nden daha düşük sıklıkta gözlenirken, opioid kullanımı stimulan madde kullanımından daha sıktır (44).

Opioid bağımlılığı tedavisinde metadon ve buprenorfin FDA onaylı ilaçlardır. Opioid bağımlılığı ve şizofrenisi olan hastalarda çalışılan bir ilaç yoktur, şizofreni hastalarında opioid kullanımı diğer madde kullanımlarından daha nadirdir. Metadon ve buprenorfin sitokrom P450 3A4 izoenzimleri ile metabolize olduğundan ek psikiyatrik ilaçlarla kullanımı ile ilgili dikkatli olunmalıdır.

Şizofreni ve Diğer Maddeler

Literatürde antikolinergik ilaçların kötüye kullanımı öncelikli olarak psikiyatrik tanısı olan hastalarda bildirilmiştir (45). Hastaların bu ilaçları ekstrapiramidal belirtileri tedavi etmek için mi yoksa negatif belirtilerini tedavi etmek için mi kullandıkları açık değildir. Antikolinergik ilaç kötüye kullanımları olan şizofreni hastalarının negatif belirtilerinin daha baskın olduğu bildirilmekte ve bu da şizofreninin negatif belirtilerinde kolinerjik hiperaktivitenin önemli etkisi olduğu teorisini desteklemektedir (46).

Şizofreni Ve Eşlik Eden Madde Kullanımı Olan Hastalarda Tedavi Önerileri:

1- İntegratif tedavi: Her iki hastalık için uygun teda-

vinin aynı tedavi ekibi tarafından yürütülmesi uzun dönemde ayaktan tedavinin devamına da olanak sağlayacaktır. Bu yaklaşım bireyin sağlık durumu, motivasyonunun derecesi, bilişsel ve psikososyal kaynakları ve gereksinimleri ile uyumlu olmalı, kişinin biyografisi ve tedavi sırasındaki yaşam koşulları göz önüne alınarak düzenlenmelidir.

Nörobijyolojik yaklaşımlara göre şizofreni hastalarında madde kullanımını azaltmak için beyin ödül devresindeki işlev bozukluğu hedeflenmelidir. İlaç tedavisi yanı sıra genel ve özel psikoterapötik, sosyoterapötik ve uğraş tedavisi de uygulanmalıdır.

2- İntoksikasyon ve yoksunluğun tedavisi: Bu alanda yapılmış klinik çalışmalara rastlanmamıştır. Şizofreni tanısı olmayan hastalarda meydana gelen intoksikasyon tedavisinin aynısının uygulanabileceği önerilmiştir (47,48). Ama hasta halen antipsikotik tedavi almaya devam ediyorsa ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli olunmalıdır. Özellikle alkol yoksunluk sendromunda daha az etkileşim göstermesi ve yoksunluk ile deliryuma bağlı gelişebilecek nöbetleri önleyici etkileri nedeniyle benzo-diazepinler tercih edilmelidir.

3- Şizofreni ve psikotik belirtilerin antipsikotiklerle tedavisi: Eştanılı olmayan hastalara kıyasla daha yüksek dozda kullanılmalarına gerek yoktur. Antipsikotiklerin yüksek dozları öyküde psikotik belirtileri başarı ile tedavi etse de maddelerin psikomimetik etkilerini ortadan kaldırmaktan uzak görülmektedir.

Madde kötüye kullanımı olan şizofreni hastalarında son gözden geçirmeler farklı reseptör profilleri nedeniyle ikinci kuşak antipsikotikler (İKA)'ın birinci kuşak antipsikotikler (BKA)'dan daha üstün olduğuna işaret etmektedir. BKA'ların şizofreni hastalarında madde kötüye kullanımını azalttığına ilişkin sınırlı veri vardır, buna karşın haloperidol tedavisinin şizofrenisi olan hastalarda sigara içme oranını arttırdığına ilişkin veriler bulunmaktadır (49). MKB olan şizofreni hastalarında BKA'ların kullanıldığı çalışmaları özetleyen ve bu hastaların tedavisinde birinci ve İKA karşılaştıran çalışmalar Tablo 3'de yer almaktadır.

İKA içerisinde klozapin MKB eş tanısı olan şizofreni hastaları için en uygun tedavi olarak görünmektedir. Klozapinin bu hastalarda kokain aşermesinde azalma (64), sigara içme oranlarında düşme (17,65), psikozda azalma (64,66,67), madde kullanımında azalma (66-70) ve mad-desiz gün sayısında artma (67,69,70) sağladığı belirtil-

Tablo 3: Şizofreni, MKB ve antipsikotik tedaviler

Çalışma	Süre	Hasta özellikleri	Tedavi	Hasta sayısı	Bulgular	Kanıt Dercesi
BAKALarla yapılan çalışmaları (50-56)	10 hf ile 2 yıl arasında değişen sürelerde	Akut Psikoz/Sch+ Alkol/MKB	Haloperidol, flufenazin ve depo formları ile flupentiksol dekonat	1 ile 35 arasında değişen hasta sayıları (bazılarında madde kullanımı yok)	Ek Alkol ve MKB olan hastaların hastalık şiddetleri daha fazla, yatış süreleri daha uzun, daha yüksek dozlarla tedavi gerekliliği ve tedaviye daha kötü yanıtları olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte tedavi ile alkol ve madde kullanımında ve aşermede düşme izlenmiştir.	IV-IIIb
BAK ve İKA'ların karşılaştırıldığı çalışmaları (57-63)	6 hf ile 3 yıl arasında değişen sürelerde	Sch/Şizoaff boz+ MKB	BAK vs İKA (Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon)	18 ile 249 arasında değişen hasta sayıları	BAK ve İKA arasında tedavi yanıtı açısından fark bulamayan çalışmalar olmakla birlikte Olanzapin, Risperidon ve Ziprasidon ile daha uzun tedavide kalma, madde aşermesinde ve kullanımında azalma saptayan çalışmalar mevcuttur.	IIIb-III
İKA'larla yapılan çalışmalar						
Risperidon (72-80)	4 hf ile 2 yıl arasında değişen sürelerde	Sch/Şizoaff boz+ Alkol/MKB	Risperidon Risperidon vs BAK Risperidon vs Klozapin	2 ila 115 arasında değişen hasta sayıları	Alkol ve madde kullanımı ve aşermesinin Risperidon tedavisi ile azaldığı tespit edilmiştir. Risperidon tedavisinde BAK ile benzer ya da üstün etkinlik gözlenirken klozapin tedavisi alanlara göre fazla relaps yaşandığı belirlenmiştir.	IIIb-IV
Olanzapin (81-89)	4 hf ile 1 yıl arasında değişen sürelerde	Sch/Şizoaff boz+ Alkol/MKB	Olanzapin Olanzapin vs BAK Olanzapin vs Risperidon	4 ila 262 arasında değişen hasta sayıları	Psikopatoloji, madde kullanımı ve madde aşermesinde Olanzapin tedavisi ile azalma tespit edilmiştir. Madde kullanımının tedavisi açısından BAK'lara kıyasla üstünlük saptanmış ancak Risperidonla aralarında fark bulunmamıştır.	IIIb-III
Ketiapin (90-94)	12 hf ile 1 yıl arasında değişen sürelerde	Sch/Şizoaff boz/ Bipolar boz+ Alkol/MKB	Ketiapin Ketiapin vs BAK	1 ila 24 arasında değişen hasta sayıları	Psikopatolojide, yoksunlukta düzelme. Özellikle kannabis aşermesinde azalma saptandığı rapor edilmektedir.	IIIb-IV
Aripiprazol (95-97)	8 hf ile 1 yıl arasında değişen sürelerde	Sch/Bipolar+ Alkol/MKB	Aripiprazol	1 ila 20 arasında değişen hasta sayıları	Psikopatolojide, depresyonda, madde kullanımı ve aşermesinde düzelme görülmüştür.	IIIb-IV
Amisülpirid (98)	25 ay	Sch+Alkol kullanım boz.	Klozapin+Amisülpirid	1	Klozapin tedavisine eklenen amisülpirid psikopatoloji ve agresyonda düzelme sağlamış ve bağımlılık davranışının düzelmesini sağlamıştır.	IV
Klozapin (64, 66-70, 99-105)	6 ay ile 5 yıl arasında değişen sürelerde	(Dirençli) Sch/ Şizoaff boz+ Alkol/MKB	Klozapin Klozapin vs İKA	1 ila 204 arasında değişen hasta sayıları	Tedaviye dirençli vakalarda eşlik eden madde kullanım öyküsü Klozapine cevabı da olumsuz etkilemektedir. Eş tanıli hastalarda psikopatolojide, madde kullanımının azalması, maddesiz kalım süresi, aşerme açısından olumlu yanıtlar izlenmiştir. Klozapin tedavisi ile Risperidona kıyasla daha uzun maddesiz kalım süresi saptanmıştır.	IIIa-IV

Tablo 4: Şizofreni ve eşlik eden madde kullanım bozuklukları tedavisinde kullanılan diğer ek ilaçlar

Çalışma	Süre	Hasta özellikleri	Tedavi	Hasta sayısı	Bulgular	Kanıt Dercesi
Ziedonis ve ark. (1992) (43)	12 hf	Sch / Şizoaff. Boz.+ Kokain kullanım boz.	Desipramin	27	Desipramin grubunda daha az çalışmadan ayrılma, 3. ayın sonunda anlamlı olarak daha az pozitif ürün test ve madde kullanımında daha az relaps izlenmiştir.	Ila
Wilkins (1997) (106)	12 hf tedavi, 15 ay izlem	Sch / Şizoaff. Boz.+ Kokain kullanım boz.	Desipramin	80	Desipramin grubunda 10. ve 26. haftalar arasında ürün kokain metaboliti konsantrasyonu anlamlı olarak daha düşüktür. 15 aylık izlemde çalışmada kalış süresi etkilenmemiştir.	Ib
Siris ve ark. (1988) (107)	6 hf	Sch / Şizoaff. Boz./ postpsikotik depr.+ MKB	İmipramin	16'sında MKB eş tanısı olan 46 sch / şizoaff. boz ve postpsikotik depresyon hastası	Psikotik septomlarda alevlenme olmaksızın madde kullanımı olan hastalar içerisinde postpsikotik depresyon tanısı olanlar imipramine daha iyi yanıt vermişlerdir.	Ib
Siris ve ark. (1993) (108)	9 hf tedavi, 6 ay izlem	Sch / Şizoaff. Boz./ postpsikotik depr.+ Kokain ve kannabis kullanım boz	İmipramin	11	İmipramin grubunda 9 hafta sonunda CGI puanlarında plaseboya göre daha fazla iyileşme izlenmiştir. Bir hastada psikotik belirtiler alevlenirken depresyonda düzelmeye izlenmemiştir. Kannabiste olmasa da kokain aşermesinde azalma saptanmıştır. 6 ay sonunda imipramin grubunda daha fazla depresif relaps izlenmiştir.	Ib
Kalyoncu ve ark. (2005) (109)	Veri yok	Tedaviye dirençli Sch+ Alkol kull. boz.	Lamotrijin	3	Klozapine eklenen lamotrijin alkol aşermesi ve kullanımında azalma sağlamıştır.	IV

mehtir. Diğer İKA'ın de prefrontal kortekste benzer dopamin salınımını artırıcı etkileri olduğundan, klozapinin bu hastalardaki üstün etkisini; zayıf D2 blokajı, güçlü noradrenerjik alfa2 reseptör blokajı ile birlikte mezokortikolimbik dopamin aracılı devrelerde beyin ödüllenişini artıracak şekilde düzenlenme yaparak sağladığı düşünülmektedir. İKA'lar içerisinde ketiapinle ilgili son yıllarda kötüye kullanıldığına dair olgu bildirimleri artmakta olup bu ilacın önerilenin üzerinde ya da önerilenin dışında bir yolla kullanımı sorgulanmalıdır (71).

Diğer ikinci kuşak antipsikotikler ile klozapinin madde kullanımı olan şizofreni hastalarının tedavisine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar Tablo 3'de özellikleri ve sonuçları ile sunulmuştur.

4- Madde kötüye kullanımının tedavisi: Eştanılı madde kullanımı olan şizofreni tanısı alan hastalarda imipramin ve desipramin gibi trisiklik antidepresanların (TSA) depresif belirtilerin iyileşmesi ile birlikte madde kullanımında da azalma sağlaması disforinin madde kullanımına yol açtığı hipotezini destekler niteliktedir. Bugüne dek seçici serotonin geri alım engelleyicileri (SSRI) ve serotonin noradrenalin geri alım engelleyicileri (SNRI) ile bu bulguları destekleyen çalışmalar yapılmamıştır. Sonuç olarak özellikle kokain başta olmak üzere eştanılı madde kullanımı olan şizofreni hastalarında antipsikotik tedaviye ek olarak TSA kullanımı önerilebilir. Bu ilaçların ikili tanısı olan hasta grubunda kullanımı ile ilgili yapılmış çalışmalar Tablo 4'de olarak yer almaktadır.

Şizofreni tanısı almayan hastalara benzer biçimde, madde kötüye kullanımı olan şizofreni hastalarında aşerme davranışını önlemek amacıyla naltrekson ve disülfiram kullanımı önerilmektedir. Disülfiramın dopamin beta hidroksilaz enzimini bloke edici özelliği nedeniyle psikoza tek başına indüklediği unutulmamalıdır. Bu nedenle alkol bağımlılığı ek tanısı olan şizofreni hastalarında disülfiram kullanımı halen tartışmalıdır. Ayrıca disülfiram antipsikotiklerin metabolizmasını da hızlandırdığı bilinmektedir.

SONUÇ

MKB nin şizofreni spektrum bozukluklarına eşlik etmesi hem psikopatolojiyi, hem de tedavi sürecini olumsuz etkilediğinden, bu hiç de nadir olmayan ikili tanının tedavisi her iki tanının ayrı ayrı tedavisinden farklı olarak

ele alınmalıdır. Birbirini olumsuz etkileyen bu iki tanının birlikte olduğu hastalar, integre edilmiş psikososyal ve ilaç tedavisinden yarar görürler. Tedavinin anahtar bileşeni, psikozun kontrolüne yönelik ilaç tedavisi olmasına karşın madde kullanımının yalnızca ilaç tedavisi ile remisyona girmesi olanaksızdır.

Bilimsel kanıtlar bu hastaların tedavisinde İKA'nın BKA'a üstünlüğünü göstermektedir. Hastalar için uygun ve kabul edilebilir ise ikinci kuşak antipsikotiklerden özellikle klopazin kullanımı konusunda madde kullanımı olmayan hastalara kıyasla daha esnek olunabileceğini bildirilmektedir. İKA'nın pozitif belirtilere birinci kuşaklar

kadar etkili olmalarına ek olarak negatif belirtiler ve bilişsel işlevlere olan etkileri bu hastalardaki üstünlüklerini açıklayabilir. İKA'nın kilo artışı ya da metabolik anormallikler gibi potansiyel yan etkileri; bu hastalarda kontrol edilemeyen şiddet, agresyon, intihar, kan yolu ile bulaşan hastalıklara yatkınlık riskleri ile karşılaştırılarak seçim yapılmalıdır. Bu hastaların tedavi uyumlarının da oldukça yetersiz olması, uzun etkili ya da depo antipsikotiklerin tedavide tercih edilmesinin yanlış olmayacağını düşündürmektedir. Tedavide antipsikotiklere ek olarak madde aşermesini azaltan ajanların kullanılması olumlu sonuç sağlayabilir.

Kaynaklar:

- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264 (19): 2511–2518.
- Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284: 2606–10.
- Green AI, Brown ES. Comorbid schizophrenia and substance abuse. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (9): e08.
- Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict. Behav.* 1998;23 (6):717–734.
- Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat. Neurosci.* 2001;2 (10):695–703.
- de Leon J, Susce MT, Diaz FJ, Rendon DM, Velásquez DM. Variables associated with alcohol, drug and daily smoking cessation in patients with severe mental illnesses. *J Clin Psych* 2005;66: 1447–1455.
- Ereshefsky L, Jann MW, Saklad SR, Davis CM, Richards AL, Burch NR. Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1985;20:329–32.
- Jann MW, Saklad SR, Ereshefsky L, Richards AL, Harrington CA, Davis CM. Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology* 1986;90:468–70.
- Demir Ç, Ceylan ME, Önal O, Özgün F. Şizofrenili hastalarda sigara içiminin antipsikotik tedavi etkinliği ve ilaç yan etkileri üzerine etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni/ Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002; 12(2):69–77.
- Bozikas VP, Papakosta M, Niopas I, Karavatos A, Mirtsou-Fidani V. Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 39–44.
- Center for Drug Evaluation and Research. Varenicline (marketed as Chantix) information: FDA alert. Rockville, MD: Food and Drug Administration, 2008. (<http://www.fda.gov/Cder/drug/infopage/varenicline/default.htm>).
- Stapleton JA, Watson L, Spitling LI, Smith R, Milbrandt A, Ratcliffe M, Sutherland G.. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental disorders. *Addiction* 2007;103: 146–154.
- Smith RC, Lindenmayer JP, Davis JM, Cornwell J, Noth K, Gupta S, Serlsen H, Lajtha A. Cognitive and antismoking effects of varenicline in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders. *Schizophrenia Research* 2009;110(1-3):149–55.
- George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, Rounsaville BJ, Kosten TR. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000;157(11):1835–42.
- George TP, Vessicchio JC, Termine A, Bregartner TA, Feingold A, Rounsaville BJ, Kosten TR. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002;52(1):53–61.
- Evins AE, Cather C, Deckersbach T, Freudenreich O, Culhane MA, Olm-Shipman CM, Henderson DC, Schoenfeld DA, Goff DC, Rigotti NA. A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(3):218–25.
- McEvoy JP, Freudenreich O, McGee M, VanderZwaag C, Levin E, Rose J. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995;37:550–552.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;1;46(1):125–9.
- Evins AE, Goff DC. Varenicline treatment for smokers with schizophrenia: a case series. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(6):1016.
- Schneier FR, Siris SG. A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia: patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:641–652.
- Barnes TR, Mutsaers SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006; 188:237–242.

22. Akvardar Y, Tümöklü M, Kıvrıkcı B. Şizofrenide sigara, alkol ve diğer maddelerin kullanım prevalansları. 37. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, 2001: 124.)
23. Alptekin K, Mete L, Yazıcı K. Comorbid substance abuse and smoking in Turkish patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 53 (Suppl.): 224
24. Akvardar Y, Tümöklü M, Alptekin K. Şizofreni ve Madde kullanımı. *Bağımlılık Dergisi* 2003; 4: 118-122
25. Buckley PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 3): 26-30.
26. The Maudsley Prescribing Guidelines (2005/2006). Edited by Taylor, D., Paton, C., Kerwin, R. London. Taylor and Francis.
27. Kofoed L, Kania J, Walsh T, Atkinson RM. Outpatient treatment of patients with substance abuse and coexisting psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1986;143:867-72.
28. Mueser KT, Noordsy DL, Fox L, Wolfe R. Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness. *Am J Addict* 2003; 12: 242-52
29. Batki SL, Dimmock JA, Wade M, Gately PW, Cornell M, Maisto SA, Carey KB, Ploutz-Snyder R. Monitored naltrexone without counseling for alcohol abuse/dependence in schizophrenia-spectrum disorders. *Am J Addict* 2007; 16 (4): 253-9
30. Maxwell S, Shinderman MS. Use of naltrexone in the treatment of alcohol use disorders in patients with concomitant major mental illness. *J Addict Dis* 2000;19:61-9.
31. Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH; VA Naltrexone Study Collaboration Group. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172: 291-7.
32. Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *British Journal of Psychiatry* 2005;187, 306-313.
33. Duke PJ, Pantelis C, McPhillips MA, Barnes TR. Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia: epidemiological study in central London. *Br J Psychiatry* 2001; 179:509- 513.
34. Soyka M, Albus M, Kathmann N, Finelli A, Hofstetter S, Holzbach R, Immler B, Sand P. Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenic in patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 242:362-372.
35. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: Examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry*, 2004;184; 110-117.
36. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;26;2:1483-1486.
37. Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;153:319-327.
38. Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. Studies on (3H) CP-55940 binding in the human central nervous system; regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 2001; 103: 9-15.
39. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005; 15;57(10):1117-27.
40. Sigmon SC, Higgins ST. Voucher-based contingent reinforcement of marijuana abstinence among individuals with serious mental illness. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2006;30;291-295.
41. Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991;148:224-230
42. Dankı D, Dilbaz N, Okay T ve ark. Madde Kullanımına Bağlı Gelişen Psikotik Bozuklukta Atipik Antipsikotik Tedavisi: Bir Gözden Geçirme. *Bağımlılık Dergisi* 2005; 6: 136-41.
43. Ziedonis DM, Richardson T, Lee E, Petrakis I, Kosten T. Adjunctive desipramine in the treatment of cocaine abuse in schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 309-14
44. Phillips P, Johnson S. How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illness? A literature review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001; 36:269-276.
45. Pullen GP, Best NR, Maguire J. Anticholinergic drug abuse: a common problem? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;8:289(6445):612-3.
46. Tandon R, Greden JF. Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. A model of cholinergic/dopaminergic interactions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(8):745-53.
47. Soyka M. Dual diagnosis in patients with schizophrenia. Issues in pharmacological treatment. *CNS Drugs* 1996;5:414-25.
48. Wobrock T, Pajonk FG, D'Amelio R, Falkai P. Schizophrenia and addiction. *PsychoNeuro* 2005;31(9):433-40.
49. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 119:124-126
50. Bowers MB Jr, Mazure CM, Nelson JC, Jatlow PI. Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophr Bull* 1990; 16 (1):81-85.
51. Soni SD ve Brownlee M. Alcohol abuse in chronic schizophrenics: implications for management in the community, *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:272-276.
52. Schilkrut R, Cabrera J, Morales E ve Herrera L. Neuroleptics in the treatment of drug dependence in schizophrenics. A study with flupenthixol decanoate, *Psychopharmacology*1998; 96:342 (Suppl.)
53. Soyka M ve Sand P. Successful treatment with flupenthixol decanoate of a patient with both schizophrenia and alcoholism, *Pharmacopsychiatry* 1995;28:64-65.
54. Levin RF, Evans SM, Coomaraswamy S, Collins ED, Regent N ve Kleber HD. Flupenthixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study, *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998;24:343-360.

55. Soyka M, Aichmüller C, von Bardeleben U, Beneke M, Glaser T, Hornung-Knobel S, Wegner U. Flupenthixol in relapse prevention in schizophrenics with comorbid alcoholism: results from an open clinical study, *Eur Addict Res* 2003;9:65–72.

56. Gerding LB, Labbate LA, Meason MO, Santos AB, Arana GW. Alcohol dependence and hospitalization in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 38: 71–75.

57. Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J. Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *J Nerv Ment Dis* 2005; 193 (6): 379-86

58. Smelson DA, Ziedonis D, Williams J, Losonczy MF, Williams J, Steinberg ML, Kaune M. The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *J Clin Psychopharmacology* 2006; 26 (1): 9-12

59. Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry* 2002; 47:671-5
60. Stuyt EB, Sajbel TA, Allen MH. Differing effects of antipsychotic medications on substance abuse treatment patients with co-occurring psychotic and substance abuse disorders. *Am J Addict* 2006 Mar-Apr; 15 (2): 166-73

61. Petrakis IL, Leslie D, Finney JW, Rosenheck R. Atypical antipsychotic medication and substance use-related outcomes in the treatment of schizophrenia. *Am J Addict* 2006; 15 (1): 44-9

62. Scheller-Gilkey G, Woolwine BJ, Cooper I, Olumuyiwa G, Moynes KA, Miller AH. Relationship of clinical symptoms and substance use in schizophrenia patients on conventional versus atypical antipsychotics. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2003;29:553–66.

63. Swanson J, Van Dorn RA, Swartz MS. Effectiveness of atypical antipsychotics for substance use in schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2007;94(1-3):114-8.

64. Yovell Y, Opler LA. Clozapine reverses cocaine craving in a treatment-resistant mentally ill chemical abusers: case report and hypothesis. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182 (10): 591-2

65. George TP, Sernyak MJ, Ziedonis DM, Woods SW. Effects of clozapine on smoking in chronic schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 344-346
66. Buckley P, Thompson P, Way L, Meltzer HY. Substance abuse among patients with treatment resistant schizophrenia: characteristics and implications for clozapine therapy. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 385-9
67. Albanese MJ, Khantjian EJ, Murphy SL, Green AI. Decreased substance use in chronically psychotic patients treated with clozapine. *Am J Psychiatry* 1994;151:780-781
68. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26: 441-9
69. Marcus P, Snyder R. Reduction of comorbid substance abuse with clozapin (letter). *Am J Psychiatry* 1995:152:959
70. Zimet SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AI. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 94-8 1991
71. H Kaya, N Dilbaz, T Okay, U Çeşmeci. Ketiapin bağımlılık yapıyor mu? *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19(Ek 1):32-36
72. Albanese MJ, Suh JJ. Risperidone in cocaine-dependent patients with comorbid psychiatric disorders. *J Psychiatr Pract* 2006; 12 (5): 306-11

73. Tsuang JW, Eckman T, Marder S, Tucker D. Can risperidone reduce cocaine use in substance abusing schizophrenic patients? *J Clin Psychopharmacol* 2002a; 22: 629-30

74. Poling J, Kosten TR. Risperdal for substance-dependent psychotic patients. *Addict Disord Treat* 2005; 4: 1-3

75. Rubio G, Martinez I, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, López-Muñoz F, Alamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry* 2006; 51 (8): 531-9
76. Albanese MJ. Safety and efficacy of risperidone in substance abusers with psychosis. *Am J Addict* 2001;10(2):190–1
77. Berk M, Brook S, Nur F. Risperidone compared to haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int J Psych Clin Pract* 2000;4:139–42.

78. Gupta N, Basu D. Does risperidone reduce concomitant substance abuse in cases of schizophrenia? *Can J Psychiatry* 2001;46:862–3.
79. Kim JH, Kim D, Marder SR. Time to rehospitalization of clozapine versus risperidone in the naturalistic treatment of comorbid alcohol use disorder and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 May 15;32(4):984-8.

80. Huang CC. Risperdal reduces alcohol use in dual disabled schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 43.

81. Conley RR, Kelly DL, Gale EA. Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophr Res* 1998; 33: 95-101

82. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2001;21: 217–221

83. Noordsy DL, O'Keefe C. Effectiveness of combining atypical antipsychotics and psychosocial rehabilitation in a community mental health center setting. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl. 19):47–51.
84. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(3):177–80.

85. Gerra G, Di Petta G, D'Amore A, Iannotta P, Bardicchia F, Falorni F, Coacci A, Strepparola G, Campione G, Lucchini A, Vedda G, Serio G, Manzato E, Antonioni M, Bertacca S, Moi G, Zaimovic A. Combination of olanzapine with opioid-agonists in the treatment of heroin-addicted patients affected by comorbid schizophrenia spectrum disorders. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:127–35.

86. Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, Clark WS; HGDH Research Group. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res* 2004;66(2–3):125–35.


87. Noordsy DL, O'Keefe C, Mueser KT, Xie H. Six-month outcomes for patients who switched to olanzapine treatment. *Psychiatr Serv* 2001;52:501-7.

88. Tsuang J, Marder SR, Han A, Hsieh W. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and cocaine abuse. *J Clin Psychiatry* 2002b;63:1180-1 (letter).

89. Akerele E, Levin FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substance abusing individuals with schizophrenia. *Am J Addict* 2007; 16 (4): 260-8

90. Potvin S, Stip E, Lipp O, Elie R, Mancini-Marié A, Demers MF, Roy MA, Bouchard RH, Gendron A. Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: An open-label trial. *Current Medical Research and Opinion*, 2006;22:1277-1285.

91. Weisman RL. Quetiapine in the successful treatment of schizophrenia with comorbid alcohol and drug dependence: a case report. *Int J Psychiatry Med* 2003; 33 (1): 85-9

92. Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Thomas NR, Rush AJ. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness. A randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:384-8.

93. Potvin S, Stip E, Roy JY. The effect of quetiapine on cannabis use in 8 psychosis patients with drug dependency. *Can J Psychiatry* 2004;49(10):711.

94. Cahill CA. Effective treatment with quetiapine in a patient with schizoaffective disorder and polysubstance dependence. *Prim Psychiatry* 2004; 11: 46-47.
95. Beresford TP, Clapp L, Martin B, Wiberg JL, Alfors J, Beresford HF. Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 363-6

96. Brown ES, Jeffress J, Liggin JD, Garza M, Beard L. Switching outpatients with bipolar or schizophrenic disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 756-60

97. Desseilles M, Mathot F, Desseilles M. Aripiprazole diminishes cannabis use in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20(1):117-8.

98. Dervaux A, Cazali J. Clozapine and amisulpride in refractory schizophrenia and alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(5):514-6.

99. Buckley P. Novel antipsychotic medications and the treatment of comorbid substance abuse in schizophrenia. *J Subst Abuse Treat* 1998; 15 (2): 113-6

100. Tsuang JW, Eckman TE, Shaner A, Marder SR. Clozapine for substance-abusing schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1119-20

101. Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull* 2006; 32: 637-43

102. Green AI, Burgess ES, Dawson R, Zimmet SV, Strous RD. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs risperidone. *Schizophr Res* 2003; 60: 81-5

103. Lee ML. Clozapine and substance abuse in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1998; 45: 855-6

104. Kelly DL, Gale EA, Conley RR. Clozapine treatment in patients with prior substance abuse. *Can J Psychiatry* 2003;48:111-4.
105. Volavka J: The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 43-46.
106. Wilkins JN. Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophr Bull*. 1997;23(2):215-28.
107. Siris SG, Kane JM, Frechen K, Sells AP, Mandeli J, Fasano-Dube B. Histories of substance abuse inpatients with postpsychotic depressions. *Compr Psychiatry* 1988;29(6):550-7.

108. Siris SG, Mason SE, Bermanzohn PC, Shuwall MA, Aseniero MA. Dual diagnosis/ psychiatric comorbidity of drug dependence: epidemiology and treatment. Adjunctive imipramine in substance-abusing dysphoric schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:127-33.
109. Kalyoncu A, Mirsal H, Pektas O, Unsalan N, Tan D, Beyazyürek M. Use of lamotrigine to augment clozapine in patients with resistant schizophrenia and comorbid alcohol dependence: a potent anti-craving effect? *J Psychopharmacol*. 2005;19(3):301-5.
