

*Małgorzata Rzewuska, Marek Jarema, Jarosław Białek, Marzanna Choma,  
Zuzanna Koniecznyńska, Krystyna Sobucka, Tadeusz Szafrąński*

## **Doświadczenia własne ze stosowania risperidonu w schizofreniach**

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii  
i III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

U 30 chorych na schizofrenię, u których uprzednia farmakoterapia nie przyniosła poprawy, przeprowadzono leczenie risperidonem. U połowy chorych stosowanie risperidonu przez 6 tygodni przyniosło istotną poprawę stanu psychicznego. Objawy niepożądane podczas leczenia występowały rzadziej niż podczas stosowania innych neuroleptyków i tylko u 7% leczonych były nasilone znacznie.

Risperidon jest nowym lekiem przeciwpsychotycznym, wprowadzonym do lecznictwa w 1994 roku. Budowa, właściwości farmakologiczne różnią risperidon od klasycznych neuroleptyków. Risperidon jest jedyną pochodną benzoksazolową o poznanym działaniu przeciwpsychotycznym. W porównaniu do haloperidolu i innych neuroleptyków, risperidon wykazuje podobne powinowactwo do receptorów  $D_2$ , ale znacznie silniejsze działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów serotonergicznym  $5HT_2$ . Właściwości te są wiązane z porównywalnym do klasycznych neuroleptyków działaniem znoszącym objawy wytwórcze psychoz, ale też i z większą skutecznością wobec objawów negatywnych schizofrenii oraz mniejszym ryzykiem występowania objawów pozapiramidowych.

W badaniach klinicznych porównywano działanie risperidonu i haloperidolu, chlorpromazyny, lewomepromazyny, perfenazyny, zyklopenteksydolu i tiotyksenu. W jednym z badań wykazano istotną różnicę na korzyść risperidonu (Marder i Meibach 1994), w pozostałych okazał się równie skuteczny w działaniu przeciwpsychotycznym – jak inne neuroleptyki i równie często wywoływał objawy pozapiramidowe, (Small 1993, Klieser i in. 1995, Carman i in. 1995, Hoyberg i in. 1993, Ceskova i Svestka 1993).

Dotychczas nie udało się ustalić czy risperidon można uważać za lek skuteczny w psychozach, w których zawiodły inne neuroleptyki. Rezultaty badań porównujących wyniki stosowania risperidonu i klozapiny w leczeniu tych psychoz nie pozwalają na jednoznaczną ocenę (Carman i in. 1995, Heinrich i in. 1994, Chouinard i in. 1993, Svestka i in. 1990). Nie udało się także ustalić, jakie cechy psychoz lub leczonych charakteryzują grupę, w której, mimo braku efektu po leczeniu klasycznymi neuroleptykami, zastosowanie risperidonu może przynieść poprawę.

## Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwo stosowania risperidonu w schizofreniach.

## Metoda

Badanie prowadzono w otwartej próbie klinicznej u 30 chorych z rozpoznaniem schizofrenii.

Włączeni zostali do badania chorzy, którzy wyrazili pisemną zgodę na leczenie risperidonem po zapoznaniu się z informacją dla pacjenta.

Warunkiem włączenia do badanej grupy było spełnienie następujących kryteriów:

- wiek ponad 15 lat,
- rozpoznanie (według kryteriów DSM-III-R) schizofrenii, zaburzeń schizofrenopodobnych, psychozy schizoafektywnej,
- nasilenie objawów, ocenianych w skali PANSS, na co najmniej 60 punktów. Kryteria nie pozwalające na włączenie do badania były następujące:
- ciąża, karmienie, ryzyko ciąży (brak antykoncepcji u kobiet w okresie rozrodczym),
- stosowanie neuroleptyku w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem badania lub neuroleptyku w formie depot w okresie działania leku,
- choroby neurologiczne lub organiczne schorzenia o.u.n.,
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub zapisu ekg,
- używanie substancji uzależniających,
- udział w innej próbie lekowej w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania.

Jako leczenie dodatkowe dopuszczalne było stosowanie w razie potrzeby leków przeciwparkinsonowskich lub pochodnych benzodiazepiny, z zaznaczeniem rodzaju i dawki leku.

Stan psychiczny oceniano za pomocą CGI oraz PANSS – przed leczeniem, po 4 i 6 tygodniach leczenia.

Porównywano w skali pełnej PANSS, a także w jej podskalach, ocenę objawów negatywnych, pozytywnych i ogólnych, a także w podgrupach objawów PANSS wyodrębnionych przez Lindströma i Knorriga jako:

- pozytywne
- negatywne
- pobudzenie
- lęk i depresja
- zaburzenia funkcji poznawczych
- inne (głównie katatoniczne).

W celu oceny bezpieczeństwa kuracji przed i po leczeniu wykonano badania:

- hematologiczne: hemoglobiny, ciałek krwi, rozmaz, płytki krwi,

- biochemiczne: elektrolity, białko, glukozę, bilirubinę, fosfatazę alkaliczną, aminotransferazy, kreatyninę, kwas moczowy,
- analizę moczu,
- badanie ekg,
- badanie fizykalne stanu somatycznego.

Objawy pozapiramidowe (ESRS) oceniano przed leczeniem, po 4 i 6 tygodniach stosowania risperidonu.

Ciśnienie, tętno i wagę mierzono w trakcie wizyt – przed rozpoczęciem leczenia, po tygodniu, po 2 tygodniach, po 4 tygodniach i po 6 tygodniach stosowania risperidonu.

Istotność poprawy objawowej oceniano testem t-Studenta.

### Leczeni chorzy

Oceniano w próbie otwartej leczenie risperidonem u 30 chorych (tabela 1).

Tabela 1. Charakterystyka badanych

	leczeni do 4 tyg. N=8	leczeni przez 6 tyg. N=18	razem
wiek do 25 r.ż.	2	4	6
26–35	2	2	4
36–45	4	5	9
> 45 lat	–	7	7
pleć M	4	12	16
K	4	6	10
czas trwania choroby			
do 3 lat	–	5	5
4–9	3	4	7
10–15	2	2	4
16–20	2	2	4
> 20 lat	1	5	6
liczba hospitalizacji			
do 3	1	6	7
4–5	3	3	6
6–10	3	6	9
> 10	1	3	4
globalna ocena ciężkości choroby przed leczeniem (CGI) zaburzenia			
najcięższe (6, 7)	4	11	15
wybitne (5)	3	5	8
umiarkowane (4)	1	2	3
łagodne (3)	–	–	–
minimalne (2)	–	–	–
bez objawów (1)	–	–	–

Tabela 2. Stan psychiczny badanych oceniany w CGI przed (A) i po leczeniu (B)

nasilenie choroby w CGI (1-7)	Grupy						Razem (N=18)	
	drop out (N=4)		leczeni 4 tyg. (N=8)		leczeni 6 tyg. (N=18)			
zaburzenia	A	B	A	B	A	B	A	B
najcięższe (6, 7)	1	1	4	2	10	4	16	7
wybitne (5)	1	–	2	3	6	3	9	6
umiarkowane (4)	–	1	1	2	2	5	3	8
łagodne (3)	2	2	–	–	–	3	2	5
minimalne (2)	–	–	–	1	–	2	–	3
bez objawów (1)	–	–	1	–	–	1	–	1

Główną ocenę stanu psychicznego wykonywaną za pomocą CGI: przed leczeniem, po 4 i po 6 tygodniach stosowania risperidonu zestawiono w tabeli 2.

Analiza dotychczasowego przebiegu choroby wykazała, że w grupie znaleźli się wyłącznie chorzy z rozpoznaniem schizofrenii, przy czym w każdym przypadku risperidon był kolejnym stosowanym lekiem, gdy poprzednie kuracje nie przyniosły poprawy.

### Przyczyny wczesnego przerwania leczenia

U 4 pacjentów (13,5% włączonych do badania) przerwano leczenie w ciągu pierwszych 10 dni.

Jeden pacjent popełnił samobójstwo w 9 dniu leczenia. Był to pacjent w wieku 35 lat. Rozpoznano u niego zespół apatyczno-abuliczny w schizofrenii. Był pacjentem oddziału dziennego. Przed przyjęciem do szpitala przyjmował fluanaxol, powodem zgłoszenia się do kliniki był brak poprawy samopoczucia. Zgłaszał lęk, niepokój, skarżył się na spadek aktywności, zainteresowań, obniżenie nastroju, zaburzenia koncentracji, niesprecyzowane obawy, wypowiadał nastawienia urojeniowe odnoszące. Wyniki badania psychologicznego przy użyciu skali MMPI wskazywały przed rozpoczęciem leczenia risperidonem na ryzyko samobójstwa, chociaż pacjent zaprzeczał aktualnym myślom samobójczym. W czasie stosowania risperidonu stan psychiczny chorego nie uległ zmianie, a lekarz prowadzący ocenił samobójstwo jako nie związane z leczeniem.

U jednego chorego, który przed włączeniem do badania przyjmował klozapinę, wystąpiło istotne zaostrzenie objawów w czasie pierwszych dni stosowania risperidonu.

U jednego pacjenta w 4 dniu leczenia wystąpiły zawroty głowy i senność, a po kilku dniach także usztywnienie mięśni kończyn, kołatanie serca i zmęczenie. Wystąpienie tych objawów spowodowało, podobnie jak u czwartego pacjenta, odmowę dalszego przyjmowania leku.

Leczenie przerwano przed ukończeniem badania w 5 lub 6 tygodniu u 8 osób (27%). Przyczyną przedwczesnego zakończenia próby u 7 chorych była niedostateczna skuteczność leczenia i niechęć chorych do kontynuacji leczenia. Tylko u jednego pacjenta z tej grupy uzyskano istotną poprawę stanu psychicznego, jednak po 2 tygodniach stosowania leku u tego chorego wystąpiła senność, która stała się przyczyną przerwania leczenia.

### Dawki risperidonu

Leczenie rozpoczynano od dawki 0,5 mg 2 × dziennie, w drugim dniu stosowano 2 × dziennie po 1 tabletkę à 1 mg, w trzecim 2 × dziennie po 1 tabletkę à 3 mg. Dawkę 6 mg utrzymano u 3 leczonych. Stosowane dawki risperidonu zestawiono w tabeli 3.

Ocenę stanu psychicznego w skali PANSS ilustruje tabela 4.

W tabeli 5 zestawiono wyniki w skali PANSS w zależności od początkowego nasilenia objawów – w grupie która przerwała leczenie w ciągu pierwszych 10 dni (A), w grupie leczonych przez 4 (B) lub 6 tygodni (C), z uwzględnieniem następujących kategorii:

- brak poprawy, minimalna poprawa – do 10% redukcji nasilenia objawów
- poprawa częściowa – redukcja nasilenia objawów 11–25%
- znaczna poprawa – redukcja nasilenia objawów o 26–50%
- wybitna poprawa – redukcja nasilenia objawów o ponad 50%.

W tabeli 6 zestawiono stopień poprawy w CGI.

W tabeli 7 zestawiono nasilenie objawów w podskalach PANSS

Jak wynika z tabel 6 i 7, tak w ocenie skali pełnej, jak i w grupach objawów uzyskano po 4 tygodniach leczenia istotną poprawę objawową.

Tabela 3. Dawki risperidonu

okres leczenia	dawka leku			
	4 mg	6 mg	8 mg	> 8 mg
4 tygodnie	–	1	2	5
6 tygodni	1	2	9	6

Tabela 4. Ocena stanu psychicznego w skali PANSS u chorych leczonych przez miesiąc lub dłużej

liczba punktów w skali PANSS	przed leczeniem (N=26)	po 4 tyg. (N=26)	po 6 tyg. (N=18)
> 120	11	1	1
91–120	10	15	6
60– 90	3	8	7
< 60	2	2	4

Tabela 5. Stan psychiczny w skali PANSS u chorych przed leczeniem i po leczeniu

liczba punktów w PANSS przed leczeniem	Grupy										
	drop out A	po 4 tygodniach B					po 6 tygodniach C				
		redukcja objawów w %				N	redukcja objawów w %				N
		do 10	11-25	26-50	>50		do 10	11-25	26-50	>50	
>120	1	5	3	3	–	11	3	2	2	1	8
90-120	1	6	4	–	–	10	–	2	4	–	6
<90	2	1	2	1	1	5	2	–	1	1	4
Razem	4	12 9		4 1		26	5 4		7 2		18
		21		5			9		9		

Tabela 6. Ocena stopnia poprawy w CGI

	Grupy leczonych			Razem
	drop out (N=4)	po 4 tyg. (N=8)	po 6 tyg. (N=18)	
b. duża poprawa	–	–	2	2
znaczna poprawa	–	1	6	7
nieznaczna poprawa	–	3	3	6
bez zmiany	2	1	4	7
niewielkie pogorszenie	1	1	2	4
znaczne pogorszenie	1	2	1	4

Tabela 7. Nasilenie objawów w podskalach PANSS przed i po 4 tygodniach leczenia (N=26 chorych)

Objawy w PANSS	przed leczeniem	po 4 tyg. leczenia	wsk. poprawy	p <
pozytywne	614	488	0,20	0,001
negatywne	760	683	0,10	0,001
ogólne	1422	1215	0,14	0,001
razem	2796	2386	0,15	0,001

U chorych leczonych przez 6 tygodni wyodrębniono podgrupy objawów zgodnie z propozycją Lindströma i Knorriga. Dzieli ona skalę PANSS na sześć podgrup objawów. Zamierzeniem autorów tego podziału było wyodrębnienie tych zaburzeń, które są pierwotnie negatywne, tzn. nie wypływają z zaburzeń nastroju, zahamowania lub z innych objawów. Poszczególne punkty skali włączone są do podgrup.

objawy pozytywne

P1 urojenia

P3 omamy

- P5 postawa wielkościowa
- P6 podejrzliwość, prześladowania
- G9 niezwykle wyobrażenia i myśli

objawy negatywne

- N1 zblednięcie afektywne
- N2 wycofanie emocjonalne
- N3 zaburzenia komunikacji
- N4 zubożenie interakcji społecznych
- G7 zahamowanie ruchowe
- G16 unikanie kontaktów społecznych

pobudzenie

- P7 wrogość
- P4 pobudzenie
- G14 działania impulsywne
- G8 brak współpracy, negatywizm

lęk i depresja

- G1 troska o zdrowie
- G2 lęk
- G3 poczucie winy
- G6 depresja

zaburzenia funkcji poznawczych

- G10 dezorientacja
- G11 zaburzenia uwagi
- G15 zaabsorbowanie przeżywaniem autystycznym
- N5 zaburzenia myślenia abstrakcyjnego
- P2 formalne zaburzenia myślenia

inne objawy (katatoniczne i dystans do choroby)

- N6 spadek spontaniczności i płynności wypowiedzi
- N7 stereotypia myślenia
- G4 napięcie
- G5 manieryzmy, stereotypie ruchowe
- G13 zaburzenia w sferze woli
- G12 brak wglądu i krytycyzmu.

Ocena nasilenia zaburzeń w podgrupach utworzonych według tego podziału pozwala na dokładniejsze określenie zmiany stanu psychicznego, np. po leczeniu. Wyniki zestawiono w tabeli 8. Jak wynika z tabeli w każdej z podgrup objawów uzyskano istotną poprawę nasilenia objawów.

Tabela 8. Wyniki w podgrupach skali PANSS u leczonych przez 6 tygodni (N = 18 chorych)

Nasilenie objawów	przed leczeniem	po 6 tyg. leczenia	wsk. poprawy	p <
pozytywne	328	235	0,28	0,001
negatywne	420	338	0,19	0,001
pobudzenie	205	150	0,27	0,001
zab. poznawcze	339	262	0,23	0,001
depresyjne	234	169	0,28	0,001
inne	331	261	0,21	0,001

Tabela 9. Objawy niepożądane w grupie leczonej 6 tygodni i u chorych, u których przerwano badanie po 4 tygodniach

objaw	chorzy którzy przerwali próbę (N = 12)	chorzy którzy ukończyli badanie (N = 18)	Razem
bezsenna	6	4	10
drżenia	2	6	8
lęk	3	4	7
sztywność	2	5	7
akatyzyja	2	5	7
niepokój	–	4	4
zawroty głowy	2	2	4
suchość w ustach	–	2	2
zaparcia	–	2	2
kołatanie serca	1	1	2
pobudzenie	1	1	2
senność	–	2	2
zaburzenia libido	–	2	2
myśli S	2	1	2
napięcie	–	1	1
znużenie	1	–	1
zaburzenia artykulacji	–	1	1
depresja	1	–	1
mleketok	–	1	1
ślinotok	–	1	1
świąd skóry	–	1	1

Objawy niepożądane u chorych leczonych 4 tygodnie zestawiono w tabeli 9.

W tabeli 10 zestawiono nasilenie dyskinez i parkinsonizmu przed (A) i po leczeniu (B).

Objawy niepożądane notowano u 24 z 30 leczonych (80%), chociaż nie obserwowano objawów znacznie nasilonych. Pojawiły się one w ciągu trzech pierwszych tygodni stosowania leku. Objawy niepożądane według częstości ich występowania zestawiono w tabeli 9. Jak wynika z tej tabeli najczęściej występowały zaburzenia snu, zwłaszcza zasypiania, lęk i niepokój oraz objawy pozapiramidowe (drżenia, zwiększenie napięcia mięśniowego i akatyzyja).



Tabela 10. Globalna ocena nasilenia dyskinez i parkinsonizmu

nasilenie objawów	drop out (N=4)		lec. 4 tyg. (N=8)		lec. 6 tyg. (N=18)		Razem	
	A	B	A	B	A	B	A	B
<b>dyskinezy</b>								
nieobecne (1)	3	4	7	7	14	14	24	25
pogranicze (2)	–	–	1	1	1	3	2	4
b. łagodne (3)	1	–	–	–	1	1	2	1
nienasilone (4)	–	–	–	–	2	–	2	–
nasilone (5)	–	–	–	–	–	–	–	–
ciężkie (>6)	–	–	–	–	–	–	–	–
<b>parkinsonizm</b>								
nieobecne (1)	3	1	3	3	12	6	18	10
pogranicze (2)	1	3	2	1	–	–	3	4
b. łagodne (3)	–	–	1	3	1	6	2	9
nienasilone (4)	–	–	2	–	5	5	7	5
nasilone (5)	–	–	–	–	–	–	–	–
ciężkie (>6)	–	–	–	1	–	1	–	2

Występowały jednak także i inne objawy spotykane podczas stosowania innych neuroleptyków.

Nie obserwowano istotnych zmian wyników badań laboratoryjnych i zapisu ekg.

### Omówienie wyników

Przeprowadzone badanie wykazało, że u ponad połowy chorych (u 54%) na schizofrenię z nasilonymi objawami (ocenionymi w skali CGI na 5–7) wystąpiła znaczna redukcja objawów. Poprawę mierzono w skali PANSS. Redukcję nasilenia objawów o 50% uzyskano tylko u jednego chorego po 4 tygodniach leczenia i u 2 chorych po 6 tygodniach leczenia (łącznie u 3 chorych), a redukcję objawów o ponad 25% u 5 chorych po 4 tygodniach oraz u 9 chorych (u 59%) po 6 tygodniach leczenia. Nie uzyskano poprawy u chorych, którzy przedwcześnie przerwali leczenie (u 4 którzy brali lek przez kilka dni i u 4 którzy brali lek przez 4 tygodnie) oraz u 7 z 18 leczonych przez 6 tygodni (39%).

Porównanie nasilenia objawów przed i po leczeniu i stopnia poprawy wykazało, że risperidon jako kolejny neuroleptyk przyniósł korzystny efekt (znaczną poprawę objawową) u połowy leczonych. U 39% leczonych stosowanie risperidonu nie przyniosło poprawy.

Porównanie nasilenia objawów – zarówno w trzech podskalach PANSS, jak i w każdej z grup podziału skali (za Lindström i Knorrig) na sześć podgrup objawów – pozwala stwierdzić, że leczenie chorych przez okres 4 i 6 tygodni przyniosło istotną poprawę (tabela 7 i 8).

Wskaźniki poprawy są najwyższe dla objawów pozytywnych, pobudzenia, depresji i zaburzeń procesów poznawczych. Wyniki badania są zgodne

z opisanymi przez innych autorów rezultatami stosowania risperidonu w większych grupach chorych (Claus i in. 1992, Marder i Meibach 1994).

Lepszą skuteczność risperidonu niż haloperidolu i innych klasycznych neuroleptyków w znoszeniu objawów negatywnych wykazano w wielu badaniach (Chouinard i in. 1993, Marder i Meibach 1994, Claus i in. 1994). Carman i in. (1995) dokonali metaanalizy wyników badania skuteczności risperidonu i innych neuroleptyków. Porównanie wykazało, że risperidon wpływa korzystniej niż inne leki na objawy negatywne, niezależnie od działania na objawy wytwórcze i wykazali, że poprawy były istotne statystycznie (wliczono do grupy popraw chorych, u których redukcja objawów wyniosła co najmniej 20%).

W grupie leczonej przez ponad 4 tygodnie objawy niepożądane obserwowano podobnie często, jak podczas leczenia znanymi neuroleptykami. Rodzaj i częstość występowania objawów niepożądanych były podobne, jak w innych opisanych grupach leczonych risperidonem (Hoyberg i in. 1993).

Najczęstszymi z objawów niepożądanych były: bezsenność, lęk i niepokój, ale objawy te nie były znacznie nasilone.

Objawy parkinsonowskie przed leczeniem risperidonem występowały u 13 chorych (70%), a podczas stosowania risperidonu objawy te pojawiły się u 8 chorych (u 27%), przy czym u 2 leczonych (7% badanych) były znacznie nasilone. Nie obserwowano nasilonych dyskinez, nie obserwowano także pojawienia się dyskinez w czasie stosowania risperidonu. Wyniki wskazują na to, że podczas leczenia risperidonem należy liczyć się raczej z wystąpieniem objawów hipokinetycznych niż dyskinez.

Samobójstwo, które popełnił jeden chory zostało ocenione jako nie związane z leczeniem i raczej mogło wiązać się z nieskutecznością stosowanego leku w zaburzeniach stwierdzonych u osoby leczonej, niż z ujemnym wpływem terapii.

Nie obserwowano nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych ani wystąpienia nieprawidłowości w zapisie ekg po leczeniu risperidonem.

## **Wnioski**

Analiza wyników przeprowadzonego badania pozwala wyciągnąć następujące wnioski:

1. U połowy chorych na schizofrenię 6-tygodniowe leczenie risperidonem przyniosło istotną redukcję objawów.

2. Uzyskana poprawa dotyczyła wszystkich grup objawów, zarówno pozytywnych, pobudzenia, depresji i lęku, zaburzenia procesów poznawczych, jak i objawów negatywnych.

3. Nie obserwowano w czasie stosowania risperidonu dyskinez.

4. Podczas stosowania risperidonu obserwowano u połowy leczonych objawy parkinsonowskie, przy czym u 7% leczonych nasilenie objawów było znaczne.

5. Najczęstszymi objawami niepożądanymi była bezsenność, niepokój i lęk. Obserwowane objawy niepożądane były nieznacznie nasilone.

6. U osób leczonych uprzednio neuroleptykami dawka dzienna risperidonu, niezbędna do uzyskania poprawy, często przekraczała 8 mg.

7. Wyniki badania pozwalają uznać risperidon za lek bezpieczny: nie obserwowano poważniejszych powikłań, ani też istotnych odchyżeń od prawidłowych wyników podstawowych badań laboratoryjnych i zmian w zapisie ekg.

## Piśmiennictwo

- Carman J., Peuskens J., Vangeneugden A.: Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1995, 10, 207–213.
- Ceskova E., Svestka J.: Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenia and schizoaffective psychoses. *Pharmacopsychiatry*, 1993, 26, 121–124.
- Chouinard G., Jones B., Remington G., Bloom D., Addington D., MacEwan G.W., Labelle A., Beauclair L., Arnott W.: A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharm.* 1993, 13, 25–39.
- Claus A., Bollen J., de Cuyper H., Eneman M., Malfroid M., Peuskens J., Heylen S.: Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: A multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1992, 85, 295–305.
- Heinrich K., Kliser E., Lehmann E., Kinzler E., Hruschka H.: Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: A double-blind randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1994, 18, 129–137.
- Hoyberg O.J., Fensbo C., Remvig J., Lingjaerde O., Sloth-Nielsen M., Salvesen J.: Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psych. Scand.* 1993, 88, 395–402.
- Klieser E., Lehmann E., Kinzler E., Wurthmann C., Heinrich K.: Randomized, double-blind, controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with chronic schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology* 1995, Suppl. 1, 45–51.
- Lindström E., Knorrig v.L.: Changes in single symptoms and separate factors of the schizophrenic syndrome after treatment with risperidone or haloperidol. *Pharmacopsychiatry*, 1994, 27, 108–113.
- Marder S.R., Meibach R.C.: Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1994, 151, 825–834.
- Small J., Miller M.J., Klapper M.H., et al: Risperidone versus clozapine in resistant schizophrenia. *Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco*, 1993.
- Svestka J., Ceskova E., Rysanek R., Obrovsko V.: Double-blind clinical comparison of risperidone and haloperidol in acute schizophrenia and schizoaffective psychoses. *Activitas Nervosa* 1990, suppl. 32, 237–238.