

Janusz Rybakowski

Łączenie risperidonu z innymi lekami

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

Deficyty poznawcze są obecnie traktowane jako podstawowe zaburzenia w schizofrenii i mogą być stwierdzane jeszcze przed wystąpieniem pierwszego epizodu choroby. Neuroleptyki atypowe wywierają korzystny wpływ na funkcje poznawcze, w przeciwieństwie do neuroleptyków klasycznych, jakkolwiek ich wpływ na funkcje poznawcze może być zróżnicowany. Wyniki naszych badań wskazują, że neuroleptyki atypowe mają zróżnicowany wpływ na funkcje poznawcze: risperidon poprawia szczególnie pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze oraz ma znacznie lepsze działanie na objawy negatywne w porównaniu z fenotiazynami.

Poprawa funkcji poznawczych poprzez leczenie neuroleptykami atypowymi może powodować poprawę współpracy chorego, rozwiązywanie problemów, lepszą adaptację społeczną, oraz poprawę jakości życia chorych na schizofrenię.

Summary

Cognitive dysfunctions are core and enduring deficits in schizophrenia, existed before first episode of the illness. Novel antipsychotic drugs exert more favourable influence on the cognitive performance in schizophrenia, compared with typical neuroleptics. However, some differences in this respect between various atypical antipsychotics may exist. In study the results obtained suggest that novel antipsychotics show differential effect on cognition, with risperidone especially improving working memory, however, they have superior influence on negative symptoms and cognitive functions compared to phenothiazines.

Improvement of cognitive functions in patients with schizophrenia during treatment with typical neuroleptics may result in improvement of compliance, problem solving, better social adaptation and improvement of quality of their life.

Kilkuletnie już doświadczenia ze stosowaniem nowego atypowego leku neuroleptycznego risperidonu (w tym niemal trzyletnie w naszym kraju) wskazują na jego przydatność w terapii schizofrenii oraz szeregu innych zaburzeń psychicznych. Pozwoliły one również na identyfikację wielu sytuacji klinicznych, w których risperidon można lub należy stosować łącznie z innymi lekami.

Podstawą do rozważań na temat łączenia risperidonu z innymi lekami są aktualne informacje na temat własności farmakodynamicznych i farmakokinetycznych risperidonu. Jak wiadomo, risperidon należy do grupy substancji działających antagonistycznie na receptory serotoninerгіczne 5HT₂ i dopaminergiczne D₂ (serotonin-dopamine antagonist: SDA) i wpływ na te receptory jest w dużym stopniu odpowiedzialny za jego działanie kliniczne. „Atypowość” risperidonu jako leku neuroleptycznego polega na większym powinowactwie do

receptorów serotoninerdycznych, niż do dopaminergicznych, co związane jest z działaniem klinicznym tego leku na objawy deficytowe, korzystnym wpływem na czynności poznawcze i niewielkim działaniem na układ pozapiramidowy przy stosowaniu leku w mniejszych dawkach. Głównym szlakiem metabolicznym risperidonu jest jego oksydacja do 9-hydroksyrisperidonu (9-OH-Ris). W procesie tym biorą udział enzymy wątrobowe z grupy cytochromu P-450, głównie CYP2D6. Dotychczas panował pogląd, że 9-hydroksyrisperidon jest aktywnym metabolitem o podobnej sile i profilu działania co substancja macierzysta, stąd niezależnie od intensywności metabolizmu leku suma stężeń risperidonu i 9-OH-Ris pozostaje podobna i działanie leku się nie zmienia.

Badania farmakokinetyki risperidonu w ostatnich latach przyniosły istotne uzupełnienia tego obrazu. Wykazano przede wszystkim, że obok CYP2D6 również enzym CYP3A4 uczestniczy w istotnym stopniu w metabolizmie risperidonu do 9-OH-Ris oraz w dalszym rozkładzie 9-OH-Ris (Bork i wsp., 1999, Fang i wsp., 1999, Prior i wsp., 1999). Stąd więc środki wpływające bądź na aktywność CYP2D6 bądź CYP3A4 mogą powodować odpowiednio wzrost lub obniżenie stężenia risperidonu i odpowiednio 9-OH-Ris. Okazało się również, że stosunek stężeń 9-OH-Ris do risperidonu w surowicy może wiązać się z istotnymi konsekwencjami klinicznymi. Autorzy japońscy badając chorych otrzymujących stałą dawkę risperidonu przez okres 2 tygodni wykazali, że stężenie 9-OH-Ris może przekraczać stężenie substancji macierzystej niemal 40-krotnie. Stwierdzili oni ponadto, że aktywność farmakologiczna 9-OH-Ris jest silniejsza od risperidonu, a powinowactwo do receptorów zarówno $5HT_{2A}$, jak i D_2 jest około pięciokrotnie większe. Szczególne znaczenie posiada tutaj większe działanie 9-OH-Risp na układ serotoninerdyczny. Badacze ci stwierdzili, że stosunek stężeń 9-OH-Ris do risperidonu wykazywał pozytywną korelację ze stosunkiem aktywności antyserotoninerdycznej do antydopaminergicznej (S/D) mierzony za pomocą powinowactwa do 3H -ketanseryny i 3H -spiperonu. Jednocześnie wykazali, że stosunek ten wykazywał negatywną korelację z nasileniem objawów pozapiramidowych (Yanagida i wsp., 2000).

Tak więc większa intensywność metabolizmu risperidonu do 9-OH-Ris jest cechą klinicznie korzystną, ponieważ 9-OH-Ris w znacznie większym stopniu niż substancja macierzysta wykazuje właściwości atypowego neuroleptyku. Osłabienie metabolizmu risperidonu bądź w związku z istnieniem cechy wrodzonej (poor metabolizer) lub hamowania enzymów CYP2D6 lub CYP3A4 przez jednocześnie stosowane leki może powodować gorszą tolerancję somatyczną leczenia risperidonem, m.in. większe ryzyko występowania objawów pozapiramidowych.

W świetle powyższych informacji, w niniejszym doniesieniu zestawione zostaną dotychczasowe doświadczenia dotyczące łączenia risperidonu z różnymi lekami. Są to: leki łagodzące objawy uboczne związane z leczeniem risperidonem, leki przeciwdepresyjne, leki neuroleptyczne, leki anksjolityczne, leki prokognitywne oraz leki stosowane w chorobach somatycznych. W wielu sytuacjach nie prowadzono dotąd kontrolowanych badań farmakokinetycz-

nych przy kombinacji takich leków z risperidonem i stąd podane zostaną jedynie obserwacje kliniczne, również własne.

W przypadku wystąpienia w przebiegu leczenia risperidonem objawów ze strony układu pozapiramidowego o charakterze parkinsonoidalnym stosuje się leki o działaniu antycholinergicznym (biperiden, triheksyfenidyl) lub prodopaminergicznym (amantadyna). Leki te są skuteczne w łagodzeniu tych objawów i mimo ich powszechnego stosowania nie zanotowano jak dotychczas niekorzystnych interakcji klinicznych. W przypadku akatyzi stosuje się głównie pochodne benzodiazepiny oraz leki beta-adrenolityczne. Podobnie jak w leczeniu parkinsonizmu, połączenie risperidonu z tymi lekami jest skuteczne klinicznie dla zmniejszenia akatyzi i nie powoduje objawów niepożądanych. Istnieją również sytuacje wymagające rozważenia dodania do risperidonu bromokryptyny, leku o działaniu prodopaminergicznym. Jedną z takich sytuacji jest stwierdzenie objawów hiperprolaktynemii w trakcie leczenia risperidonem (Pal i Sarino, 2000, Popli i wsp., 1998), drugą, występującą istotnie rzadziej, ale znacznie poważniejszą są objawy złośliwego zespołu neuroleptycznego (Gleason i Conigliaro, 1997). Nie odnotowano jak dotychczas niekorzystnych interakcji między risperidonem a bromokryptyną. W przypadku hiperprolaktynemii skuteczność terapeutyczna podawania bromokryptyny jest jednak często niezadowalająca i wskazana jest wtedy zmiana risperidonu na inny lek neuroleptyczny. Objawy złośliwego zespołu neuroleptycznego stanowią natomiast bezwzględne wskazanie do natychmiastowego odstawienia stosowanego neuroleptyku.

Łączenie risperidonu z lekami przeciwdepresyjnymi stosowane jest obecnie na znaczną skalę. Jednym z celów takiej kombinacji jest leczenie objawów depresji u chorych na schizofrenię, wskazuje się również na możliwość łagodzenia przez niektóre leki przeciwdepresyjne (zwłaszcza z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny – SSRI) objawów deficytowych schizofrenii przy braku wyraźnych objawów depresji. W badaniu Sommersa i wsp. (1997) nie stwierdzono zmian w zakresie farmakokinetyki risperidonu po dodaniu do kuracji trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego amitryptyliny w dawce do 100 mg/dobę. Przy dodawaniu do risperidonu leków z grupy SSRI należy wziąć pod uwagę fakt, że niektóre z nich (fluoksetyna, paroksetyna) mają własności silnych inhibitorów CYP2D6 i mogą hamować metabolizm risperidonu. U niektórych chorych, zwłaszcza typu „poor metabolizers” może się to wiązać, głównie w przypadku fluoksetyny, ze zwiększonym ryzykiem występowania objawów pozapiramidowych (Caley, 1998). Paroksetyna posiada pewne własności antycholinergiczne mogące tutaj działać w sposób „ochronny” na wystąpienie takiego powikłania.

Dodawanie risperidonu do leków przeciwdepresyjnych stosuje się coraz częściej dla potencjalizacji działania terapeutycznego tych leków w depresji z cechami psychotycznymi lub depresji lekoopornej. Ostroff i Nelson (1999) podają korzystne wyniki dodania małych dawek risperidonu do kuracji SSRI u 8 chorych na depresję, u których kuracja ta nie przyniosła zadowalających

rezultatów. U opisywanych chorych w ciągu tygodnia od dodania risperidonu nastąpiła remisja objawów depresji oraz w istotnym stopniu poprawił się sen i funkcje seksualne. W terapii depresji lekoopornej coraz częściej stosuje się obecnie nowe leki przeciwdepresyjne o „podwójnym” mechanizmie działania (noradrenergicznym i serotonergicznym) takie jak wenlafaksyna i mirtazapina. Dodanie risperidonu do tych leków miałyby działać terapeutycznie na występujące niekiedy w takich stanach objawy psychotyczne jak również wzmacniać przeciwdepresyjne działanie tych leków. Ostatnie badania farmakokinetyczne nie wskazują na występowanie niekorzystnych interakcji w wypadku dodania risperidonu do wenlafaksyny (Amchin i wsp., 1999) lub mirtazapiny (Loonen i wsp., 1999).

Szczególną sytuacją łączenia risperidonu z lekami przeciwdepresyjnymi jest dodawanie tego leku do środków mających własności inhibitorów wychwytu serotoniny takich jak klomipramina i SSRI w celu potencjalizacji ich działania w zespole natręctw (obsessive compulsive disorder – OCD). W ostatnich pięciu latach w kilku badaniach o charakterze otwartym lub kazuistycznym wykazano skuteczność takiego postępowania (McDougle i wsp., 1995, Pfanner i wsp., 2000, Ravizza i wsp., 1996, Saxena i wsp., 1996, Stein i wsp., 1997). Wyniki pierwszego kontrolowanego badania w tym zakresie obejmującego znaczną liczbę chorych przedstawił ostatnio McDougle i wsp. (2000). Badaniem objęto 70 chorych z OCD, u których stosowano leczenie klomipraminą lub lekami z grupy SSRI w maksymalnych dawkach przez okres 12 tygodni. U 36 chorych, u których postępowanie takie nie przyniosło zadowalających rezultatów dodawano następnie, na zasadzie podwójnie ślepej próby, risperidon względnie placebo przez okres 6 tygodni. Dawka risperidonu w pierwszych 7 dniach wynosiła 1 mg/dobę i mogła być następnie zwiększona do 6 mg/dobę. U 7 z 14 chorych (50%), którym dodawano risperidon, uzyskano istotną poprawę kliniczną w zakresie objawów OCD, podczas gdy nie obserwowano jej u żadnego z pacjentów, u których stosowano placebo. U osób, którym podawano risperidon obserwowano również większe w porównaniu z placebo zmniejszenie objawów depresji i lęku. Obecnie trwają badania mające ustalić cechy kliniczne pacjentów z OCD, u których można spodziewać się najlepszych wyników potencjalizacji za pomocą risperidonu.

Risperidon można łączyć z innymi lekami neuroleptycznymi w celu polepszenia skuteczności leczenia przeciwpsychotycznego oraz uzyskania efektu sedatywnego. Dodawanie w tym celu neuroleptyków tzw. typowych np. haloperidolu czy perazyny jest często stosowane w praktyce klinicznej, aczkolwiek brak jest kontrolowanych badań oceniających rezultaty takiej procedury. Nie pojawiły się również doniesienia o ewentualnych objawach niepożądanych związanych z powyższą kombinacją leków. Dodawanie risperidonu do atypowego leku neuroleptycznego, klozapiny jest natomiast jednym ze sposobów potencjalizacji działania tego leku u chorych z ciężką, lekooporną postacią schizofrenii. Wykazano, że risperidon dodawany w dawce 2–6 mg/dobę do kuracji klozapiną powoduje istotną poprawę u ok. połowy chorych, u których

wynik leczenia samą klozapiną był niezadowolający (Henderson i Goff, 1996, McCarthy i Terkelsen, 1995, Zervas i wsp., 2000). Wskazuje się jednak na zwiększone ryzyko wystąpienia agranulocytozy przy takim łączeniu leków (Godlesky i Sernyak, 1996, Sagud i wsp., 2000).

Dodawanie leków anksjolitycznych do kuracji risperidonem ma na celu opanowanie objawów niepokoju u chorych w początkowym okresie stosowania risperidonu lub łagodzenie objawów akatyzzji w późniejszym okresie leczenia. W tym celu stosuje się pochodne benzodiazepiny o dużej sile działania (high potency), takie jak lorazepam lub klonazepam. Ich dodanie do risperidonu powoduje zwykle pożądane działanie lecznicze i nie odnotowano jak dotychczas niekorzystnych interakcji takiej kombinacji leków (Hillard, 1998).

Łączenie risperidonu z lekami normotymicznymi takimi jak węglan litu, karbamazepina czy walproiniany można stosować zarówno w schizofrenii, chorobie schizoafektywnej, jak również w chorobie afektywnej dwubiegunowej. W pierwszych dwóch przypadkach celem takiego postępowania jest doprowadzenie do stabilizacji objawów afektywnych zwłaszcza maniakalnych. Ostatnio Spina i wsp. (2000) badali wpływ dodania karbamazepiny lub walproinianu na stężenie risperidonu i 9-OH-Ris u chorych leczonych risperidonem. Nie stwierdzono istotnego wpływu dodania walproinianu na stężenie zarówno risperidonu, jak i jego głównego metabolitu. Dodanie karbamazepiny powodowało natomiast zmniejszenie stężenia zarówno risperidonu, jak i 9-OH-Ris, w przypadku tego ostatniego osiągając istotność statystyczną. Autorzy wiążą to z indukcją przez karbamazepinę aktywności enzymu CYP3A4 i uważają, że może to nieść konsekwencje kliniczne takie, jak osłabienie działania risperidonu.

Dodawanie risperidonu do leków normotymicznych w chorobie afektywnej dwubiegunowej mieści się w obecnych wskazaniach terapeutycznych dotyczących tej choroby. Ostatnio bowiem zaleca się w chorobie afektywnej dwubiegunowej częstsze używanie atypowych leków neuroleptycznych uważając, że one same mogą posiadać własności normotymiczne. Do standardowych leków normotymicznych, takich jak węglan litu, karbamazepina i walproiniany risperidon dodawany jest w dawce 1–6 mg/dobę (średnio 3–4 mg/dobę). Wyniki ostatnich badań wskazują, że u chorych znajdujących się w stanie maniakalnym dodawanie risperidonu do tych leków powoduje korzystny efekt terapeutyczny istotnie większy w porównaniu z podawaniem placebo i podobny jak uzyskany w wyniku dodania takich leków jak klozapina i olanzapina (Ghaemi i wsp., 1997, Guille i wsp., 2000, Sachs i Ghaemi, 2000, Yatham, 2000). Terapeutyczne działanie risperidonu w stanach maniakalnych stwierdzono zarówno w manii z objawami psychotycznymi jak i bez takich objawów, oraz w stanach mieszanych, co wskazuje, że efekt leczniczy nie jest tu wyłącznie związany z przeciwpsychotycznym działaniem risperidonu (Petty i wsp., 2000, Vieta i wsp., 2000). Przy łącznym długotrwałym stosowaniu risperidonu z lekami normotymicznymi obserwowano działanie profilaktyczne zapobiegające nawrotom głównie epizodów maniakalnych (Ghaemi i Sachs,

1997) oraz stopniową normalizację stanu psychicznego u chorych z szybką zmianą faz, dotychczas opornych na leczenie farmakologiczne (Vieta i wsp., 1998). Objawy uboczne kombinacji risperidonu z lekami normotymicznymi nie są zwykle zbyt nasilone, w porównaniu z placebo obserwowano nieco zwiększoną częstość takich objawów, jak drżenie, sztywność, nudności i senność (Yatham, 2000). Opisano jednak pojedyncze przypadki poważniejszych objawów niepożądanych, takich jak zespół majaczeniowy przy skojarzeniu risperidonu z węglanem litu (Chen i Cardasis, 1996) czy nasilone obrzęki przy dodaniu risperidonu do walproinianów (Sanders i Lehrer, 1998).

Łączne podawanie risperidonu z lekami prokognitywnymi może być uzasadnione próbą uzyskania poprawy funkcji poznawczych u chorych z zespołami otępiennymi, u których risperidon jest stosowany w celach przeciwpsychotycznych lub dla złagodzenia pobudzenia i agresji. Pesko-Koplowitz i wsp. (2000) nie stwierdzili ostatnio niekorzystnych interakcji terapeutycznych przy łącznym stosowaniu risperidonu i donepezilu, leku hamującego aktywność esterazy acetylocholinowej, stosowanego w celu poprawy czynności poznawczych w zespołach otępiennych. Friedman i wsp. (2000) opisali efekty dodania 2 mg guanafacyny, leku o działaniu agonistycznym na presynaptyczne receptory adrenergiczne alfa2 do leków neuroleptycznych typowych i atypowych u chorych na schizofrenię. W przypadku kombinacji guanafacyny i risperidonu stwierdzili oni wyraźne polepszenie czynności poznawczych u chorych na schizofrenię, czego nie obserwowano przy dodaniu guanafacyny do innych leków.

Niewiele jest jak dotychczas doniesień dotyczących łącznego stosowania risperidonu z lekami używanymi w chorobach somatycznych. W jednym z nich Steele i Couturier (1999) opisują nasilenie tików wokalnych i ruchowych u 15-letniego pacjenta z chorobą Tourette i zespołem natręctw po dodaniu do leczenia risperidonem antybiotyku z grupy tetracyklin. Po odstawieniu antybiotyku uzyskano poprawę kliniczną.

Jak wynika z przytoczonego przeglądu, najczęstsze sytuacje kliniczne związane z łącznym stosowaniem risperidonu i innych leków dotyczą oprócz leczenia schizofrenii terapii zespołów depresyjnych, zespołów maniakałnych oraz zespołów natręctw. Uwzględnienie opisanych tutaj doświadczeń klinicznych może przyczynić się do dalszej optymalizacji farmakoterapii powyższych zaburzeń psychicznych.

Piśmiennictwo

1. Amchin J., Zarycranski W., Taylor K.P., Albano D., Klockowski P.M.: Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. *J. Clin. Pharmacol.* 1999, 39, 297–309
2. Bork J.A., Rogers T., Wedlund P.J., de Leon J.: A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, 469–476
3. Caley C.F.: Extrapyramidal reactions from concurrent SSRI and atypical antipsychotic use. *Can. J. Psychiatry* 1998, 43, 307–308

4. Chen B., Cardasis W.: Delirium induced by lithium and risperidone combination. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 1233–1234
5. Fang J., Bourin M., Baker G.B.: Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1999, 359, 147–151
6. Friedman J., Adler D., Temporini H., Harvey P., Kemether E., Davis K.: Alpha2 agonist enhance cognition of schizophrenia patients in combination with atypical but not typical neuroleptics. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2000, 3, Suppl. 1, S155
7. Ghaemi S.N., Sachs G.S., Baldassano C.F., Truman C.J.: Acute treatment of bipolar disorder with adjunctive risperidone in outpatients. *Can. J. Psychiatry* 1997, 42, 196–199
8. Ghaemi S.N., Sachs G.S.: Long-term risperidone treatment in bipolar disorder: 6-month follow-up. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997, 12, 333–338
9. Godlesky L.S., Sernyak M.J.: Agranulocytosis after addition of risperidone to clozapine treatment. *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 735–736
10. Gleason P.P., Conigliaro R.L.: Neuroleptic malignant syndrome with risperidone. *Pharmacotherapy* 1997, 17, 617–621
11. Guille C., Sachs G.S., Ghaemi S.N.: A naturalistic comparison of clozapine, risperidone and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2000, 61, 638–642
12. Henderson D.C., Goff D.C.: Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J. Clin. Psychiatry* 1996, 57, 395–397
13. Hillard J.R.: Emergency treatment of acute psychosis. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, Suppl. 1, 57–60
14. Loonen A.J., Doorschot C.H., Oostelbos M.S., Sitsen J.M.: Lack of drug interactions between mirtazapine and risperidone in psychiatric patients: a pilot study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999, 10, 51–57
15. McCarthy R.H., Terkelsen K.G.: Risperidone augmentation of clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1995, 28, 61–63
16. McDougle C.J., Fleischman R.L., Epperson C.N., Wasyluk S., Leckman J.F., Price L.H.: Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive compulsive disorder: three cases. *J. Clin. Psychiatry*
17. McDougle C.J., Epperson C. N., Pelton G.H., Wasyluk S., Price L.H.: A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000, 57, 794–801
18. Ostroff R.B., Nelson J.C.: Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor in major depression. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, 256–259
19. Pal J.K., Sarino W.A.: Effect of risperidone on prolactinoma growth in a psychotic woman. *Psychosom. Med.* 2000, 62, 736–738
20. Pesco-Koplowitz L., Parier J-L, Zhao Q., Xie C., Herron J.: Pharmacokinetics of combined risperidone/donepezil administration. Abstracts, Annual Meeting, American Psychiatric Association, Chicago 13–18 maj, 2000, 249
21. Petty F., Sachs G., Bowdern C.: Use of risperidone in psychotic and non-psychotic patients with bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000, 10, Suppl. 3., S281
22. Popli A., Gupta S., Rangwani S.R.: Risperidone-induced galactorrhoea associated with a prolactin elevation. *Ann. Clin. Psychiatry* 1998, 10, 31–33
23. Pfanner C., Marazziti D., Dell’Osso L., Presta S., Gemignani A., Milanfranchu A., Cassano G.B.: Risperidone augmentation in refractory obsessive compulsive disorder: an open label study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000, 10, Suppl. 3, S349
24. Prior T.I., Chue P.S., Tibbo P., Baker G.B.: Drug metabolism of atypical antipsychotics. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999, 9, 301–309
25. Ravizza L., Barzega G., Bellino S., Bogeto F., Maina G.: Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol. Bull.* 1996, 32, 677–682
26. Sachs G., Ghaemi S.N.: Efficacy and tolerability of risperidone versus placebo in combination with lithium or valproate in acute mania. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000, 10, Suppl. 3, S240

27. Sagud M., Jakovljevic M., Mihaljevic-Peles A., Tomic D., Di Cesare F.: Agranulocytosis after administration of low dose risperidone to clozapine treatment – a case report. *Int. J. Neuro-psychopharmacol.* 2000, 3, Suppl. 1, S149
28. Sanders R.D., Lehrer D.S.: Edema associate with addition of risperidone to valproate treatment. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, 689–690
29. Saxena S., Wang D., Bystritsky A., Baxter L.R. Jr.: Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56, 526–528
30. Sommers D.K., Snyman J.R., van Wyk M., Blom M.W., Huang M.L., Levron J.C.: Lack of effect of amitriptyline on risperidone pharmacokinetics in schizophrenic patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997, 12, 141–145
31. Spina E., Avenoso A., Faciola G., Salemi M., Scordo M.G., Giacobello T., Madia A., Perucca E.: Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther. Drug Monit.* 2000, 22, 481–485
32. Steele M., Couturier J.: A possible tetracycline-risperidone-sertraline interaction in an adolescent. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 1999, 6, 15–17
33. Stein D.J., Bouwer M.B., Hawkrigde S., Emsley R.A.: Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 119–122
34. Vieta E., Gasto C., Colom F., Martinez A., Otero A., Vallejo J.: Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998, 18, 172–174
35. Vieta E., Corbella B., Benabare A., Reinares M., Martinez G., Fernandez A.: Risperidone as an adjunctive treatment in mixed mania. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000, 10, Suppl. 3, S239
36. Yanagida H., Morokawa Y., Ohki M., Morishima Y., Sanaka T., Watanabe H., Kamimura M., Tanaka C., Yamaguchi N., Aoba A.: Rate of metabolism of risperidone (the ratio of 9-OH risperidone to risperidone concentrations in the plasma) and the ratio of anti-5-HT_{2A} to anti-D₂ activity (S/D ratio) in the plasma. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2000, 3, Suppl. 1, S154
37. Yatham L.N.: Efficacy and tolerability of risperidone as combination therapy in bipolar mania. Results from a randomised, double-blind study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000, 10, Suppl. 3, S250
38. Zervas I.M., Mantonakis I., Kattan K.: Risperidone-clozapine combination for refractory schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1998, 8, Suppl. 1, S37