

Jolanta Rabe-Jabłońska, Małgorzata Rzewuska

Konsekwencje nagłego odstawienia olanzapiny u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii

Klinika Psychiatryczna AM w Łodzi

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

The consequences of sudden stopping of olanzapine treatment in patients with schizophrenia

Summary

Material: 29 outpatients with schizophrenia (DSM-IV), 18–21 years old (mean age = 18,6+0,3) were treated with olanzapine (15–20 mg/day) during 6–16 weeks (mean time = 8,4+2,3) with good therapeutical effects (acc. CGI). They stopped olanzapine, because the cost of this drug had been changed in Poland and was too expensive for them. 17 patients sudden stopped pharmacotherapy, 12 subjects – gradually and received gradually increased doses of next neuroleptics; 16 patients – clozapine (400–600 mg/day), 10 patients – sulpiride, (400–600 mg/day) and 3 subjects – risperidone (4–6 mg/day). Mean break in pharmacotherapy was 12,5+1,6 weeks.

It was done retrospective assessment of psychic state of patients with CGI and clinical picture of disorders acc. DSM-IV, based on information from medical documentation, which was noted before and after stopping olanzapine – after 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 weeks of treatment with next neuroleptic, and personal contact with psychiatrists.

It was found that in 41,1% of patients who had sudden stopped olanzapine and in 8,3% of patients who had gradually changed olanzapine on next neuroleptic appeared significant worsening of psychic state (acc. CGI), which clinical picture was like to withdrawal clozapine psychosis (hallucinations, illusions, excitement, dysphoria, sleep disorders, in part of observed patients – delirium and other withdrawal symptoms: parkinsonism, akathisia). Significant worsening of psychic state was observed while break in pharmacotherapy and treatment with next (second or third neuroleptic) during 8–12 weeks (mean time = 8,4+2,3). Long time without significant improvement of psychic state was cause of change of second neuroleptic on third in part of patients, especially in subjects with sudden withdrawal of olanzapine.

Mental state of 72,3% of patients improved after clozapine treatment (400–600 mg/day), and in 27,7% of patients who had gradually stopped olanzapine and used risperidone (5mg/day) and sulpiride (400–600 mg/day). Several weeks of significant worsening of psychic state was observed in 41,1% of patients with sudden withdrawal of olanzapine and only in 8,3% of patients who gradually changed olanzapine on next neuroleptic. These observations are warning before withdrawal olanzapine, especially sudden stopping of treatment and show difficulties jointed with choice of next neuroleptic.

Z piśmiennictwa wynika, że odstawienie leku przeciwpsychotycznego wiąże się ze wzrostem ryzyka zaostrzenia objawów psychotycznych lub nawrotu, przy czym w przypadku gwałtownego odstawienia ryzyko to jest trzykrotnie większe (4, 17). Szacuje się, że ryzyko zaostrzenia objawów lub nawrotu rośnie zależnie od wydłużania się przerwy między odstawieniem jednego neuroleptyku a włączeniem kolejnego. Jeśli przerwa ta nie jest dłuższa niż 14 dni, to

nawrót pojawia się u ok. 5% pacjentów, natomiast po upływie miesiąca dotyczy on już 10% pacjentów (26, 27, 29).

W literaturze ciągle jest niewiele informacji na temat zmiany konwencjonalnych neuroleptyków na atypowe. Jeszcze mniej jest danych o zmianie atypowych neuroleptyków na inne atypowe lub konwencjonalne neuroleptyki (30).

Niektórzy autorzy proponują ogólne wskazania do zmiany konwencjonalnych neuroleptyków na atypowe, większość z nich np. brak poprawy oraz przypadki specjalne jak agranulocytoza po kłozapinie, duży, nieakceptowany przez pacjenta przybytek masy ciała po olanzapinie, czy też wystąpienie wybitnie nasilonych objawów pozapiramidowych po niewysokich dawkach risperidonu, albo po prostu odmowa pacjenta przyjmowania określonego leku są również powodem decyzji o przerwaniu podawania neuroleptyków atypowych.

Zwykle proponuje się 3 strategie zmiany neuroleptyków: 1) nagłe przerwanie wcześniej podawanego neuroleptyku i włączenie następnego, 2) stopniowe dodawanie nowego neuroleptyku i jednoczesne odstawianie pierwszego, 3) dodanie nowego neuroleptyku i po odroczeniu stopniowe odstawianie pierwszego. Każda z wymienionych strategii ma swoje zalety i wady. Metoda pierwsza, związana z ryzykiem wystąpienia zaostrzenia objawów psychotycznych, reakcji odstawienia (np. dyskinez z odstawienia) nie jest polecana u pacjentów leczonych pierwotnie kłozapiną.

Z wielu doniesień wynika, że zmiana kłozapiny na inny neuroleptyk jest trudniejsza niż w przypadku zmiany innych leków przeciwpsychotycznych (29, 30). Zmiana łączy się częściej z ostrym nawrotem objawów psychotycznych, czasem z wystąpieniem zaburzeń ruchowych i zespołów majaczeniowych.

Pojawianie się dramatycznego pogorszenia stanu psychicznego pacjentów ze schizofrenią po odstawieniu z różnych powodów kłozapiny opisywano od ponad 25 lat. W pierwszym badaniu klinicznym kłozapiny u chorych z przewlekłą schizofrenią, prowadzonym przez H. Grossa i E. Langerę w 1963 roku, zabrakło leku i u wszystkich badanych powrócono do klasycznych neuroleptyków. Stwierdzono wówczas, że u 23% chorych utrzymywała się poprawa stanu psychicznego, natomiast u 77% osób wystąpiło dramatyczne pogorszenie (18). Szereg dalszych doniesień o pojawianiu się „psychozy po odstawieniu kłozapiny” stało się przyczyną podjęcia badań klinicznych w celu porównania efektów nagłego odstawienia chlorpromazyny i kłozapiny (6, 14, 15, 29). Ustalono, że u części chorych po odstawieniu kłozapiny pojawiają się szybko narastające liczne objawy psychotyczne, zwłaszcza gdy lek był odstawiony w krótkim czasie, np. z powodu granulocytopenii (9, 23). Takie właśnie pogorszenia obserwował Meltzer u 8 z 23 chorych, u których nagle przerwano podawania kłozapiny (24). W szpitalach fińskich, w 1977 roku, podobne stany odnotowano u 39% pacjentów, u których odstawiono lek (20). W innych doniesieniach spostrzeżenia te dotyczą jeszcze wyższego odsetka pacjentów; stwierdzono je u połowy badanych, a niektórzy autorzy nawet u 80% badanych (7, 12, 20).

Ze wszystkich opisów wynika, że pogorszenie stanu psychicznego, pojawiające się u części pacjentów po odstawieniu kłozapiny, charakteryzuje: pobudzenie

psychoruchowe, występowanie zaburzeń świadomości, nasilenie wcześniej istniejących objawów psychotycznych. Taki obraz zaburzeń nazwał Chouinard „psychozą z nadwrażliwości, wywołaną przez neuroleptyki” (*neuroleptic-induced supersensitivity psychosis*). Wielu badaczy postulowało występowanie po odstawieniu klozapiny nadwrażliwości różnych typów receptorów: Disalver – cholinergicznym, D2 – Ungerstedt i Ljungberg, D2 i GABA – Marco i Verghese, D1 względem D2 – Pickar, D4 – Alphs i D4 względem D2 – Baldessarini (1, 4, 13, 24, 30, 31). Za tą ostatnią koncepcją przemawia fakt, że klozapinę cechuje wielokrotnie częstsze wiązanie receptorów D4 niż D2 oraz to, że klasyczne, silne neuroleptyki, a także selektywnie blokujące receptory D2 i 5HT2 risperidon, zastosowane po odstawieniu klozapiny, nie tylko nie przynoszą poprawy stanu psychicznego, lecz zwykle obserwuje się nasilenie objawów psychotycznych.

Z badań eksperymentalnych, przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że spośród wielu zbadanych, przede wszystkim klasycznych neuroleptyków, tylko po odstawieniu klozapiny obserwuje się zwiększony obrót i uwalnianie presynaptyczne dopaminy w przodomózgowiu (19, 25).

Wielu autorów za istotną przyczynę gwałtownego pogorszenia uważa krótki okres eliminacji leku. Nagłe uwolnienie receptorów dopaminergicznym i serotonergicznym po odstawieniu klozapiny następuje w ciągu doby, natomiast uwolnienie receptorów po odstawieniu klasycznych neuroleptyków zachodzi w znacznie dłuższym czasie – w ciągu kilkunastu dni (1, 2, 27).

Długotrwałe podawanie klozapiny indukuje up-regulację receptorów D4. Nadwrażliwość ich po odstawieniu leku jeszcze się zwiększa (1, 25, 27). Baldessarini uważa, że zastosowanie silnego neuroleptyku ułatwia dostęp nadmiernie uwalnianej presynaptycznie dopaminy do nadwrażliwych receptorów i zaleca, aby, jeśli to tylko możliwe, nie odstawiać klozapiny. Gdy już jest to konieczne, to stosować neuroleptyki silnie blokujące receptory D4 względem D2 (tiorydazynę, sulpiryd), natomiast nie podawać leków nie wpływających na receptory D4 (risperidonu, flufenazyny, haloperidolu) (3).

Olanzapinę charakteryzuje zbliżony do klozapiny „profil receptorowy”. Wpływa ona jednak słabiej na receptory D4 i słabiej blokuje receptor adrenergiczny alfa 2. Zbliżony profil receptorowy oraz działania olanzapiny i klozapiny stały się podstawą przypuszczenia, że być może właśnie olanzapina może zapobiegać pogorszeniom występującym po odstawieniu klozapiny (25). Wstępne dane wydają się przeczyć tym założeniom. Z doniesień wynika, że odsetek pogorszeń pod postacią nasilenia zaburzeń psychotycznych, występujących po zastąpieniu klozapiny olanzapiną jest istotny, a niektórzy autorzy przedstawili dane, świadczące o tym, że może być bardzo wysoki. Stwierdzono je u 80% badanych, wystąpiło w ciągu 4 tygodni od odstawienia klozapiny, podczas leczenia olanzapiną. Nasuwa się pytanie, czy wobec tego odstawienie olanzapiny nie wiąże się, podobnie jak w przypadku klozapiny, z wysokim ryzykiem pojawienia się zaostrzenia psychozy. Nieliczne są doniesienia dotyczące zmiany olanzapiny na inny neuroleptyk (13). Wynika z nich, że zjawisko to dotyczy pojedynczych pacjentów.

Cel badania

Ocena konsekwencji odstawienia olanzapiny (gwałtownego i stopniowego) u 29 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii.

Grupa badana

Oceniano 29 pacjentów ambulatoryjnych (14 kobiet i 15 mężczyzn) w wieku 18–21 lat (średni wiek $18,6 \pm 0,3$), z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej (3 osoby z pierwszym epizodem, 26 osób z kolejnym nawrotem), leczonych od 6 do 16 tygodni (średni czas leczenia = $8,4 \pm 2,3$ tyg.) z dobrym efektem olanzapiną (zmiana pozytywna w CGI – Clinical Global Impression, co najmniej o 2 punkty) w dawce 15–20 mg/dobę (średnia dawka = $15,0 \pm 1,2$ mg), którzy z powodów ekonomicznych (nagła zmiana odpłatności leku dla pacjenta) podjęli decyzję o zmianie olanzapiny na inny neuroleptyk. 17 pacjentów odstawiło olanzapinę gwałtownie, z dnia na dzień. U 12 pacjentów lekarze leczący dokonali powolnego odstawienia olanzapiny i jednoczesnego stopniowego włączenia rosnących dawek nowego neuroleptyku („na zakładkę”). wszyscy omawiani pacjenci otrzymali inny neuroleptyk w ciągu kilku-kilkunastu dni (po 4–16 dniach, średni czas = $12,5 \pm 1,6$ dni): 16 osób klozapinę, 10 osób sulpiryd (nie wyraziły zgody na klozapinę), 3 osoby risperidon w szybko wzrastających dawkach. Stosunkowo długi czas przerwy w podaniu kolejnego neuroleptyku wynikał z różnych przyczyn: wyznaczonego wcześniej terminu kolejnej wizyty, zaniedbania chorego i rodziny, nieświadomości skutków przerwania leczenia i niechęci do przyjmowania leków psychotropowych (tabela 1).

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

Liczba osób	Średni wiek	Płeć	Średni czas leczenia olanzapiną	Średnia dawka
29	$18,6 \pm 0,3$	14 k, 15 m	$8,4 \pm 2,3$ tyg.	$15,0 \pm 1,2$ mg/dobę

Metoda

Retrospektywna ocena stanu psychicznego pacjentów na podstawie analizy dokumentacji medycznej (historii choroby) oraz rozmów z lekarzami prowadzącymi w celu wyjaśnienia niejasności. Okres analizy obejmował 4–5 miesięcy. Wizyty pacjentów i adnotacje na temat stanu psychicznego pojawiały się w historiach choroby najczęściej co 2 tygodnie przez okres pierwszych 2 miesięcy, następnie najczęściej co 1 miesiąc. Lekarze prowadzący sami dokonali oceny pacjentów w CGI i kwalifikacji rozpoznań wg DSM-IV.

Wyniki badań

U 7 osób spośród 17 pacjentów (u 41,1%), którzy odstawili gwałtownie olanzapinę i mieli przerwę we włączeniu kolejnego neuroleptyku od 5 do 14 dni (średni czas = 10,4 + 0,5 dni), w ciągu pierwszego tygodnia bez leczenia przeciwpsychotycznego wystąpiło zaostrzenie lub nawrót objawów psychotycznych (u 4 osób leczonych sulpirydem w dawce 400 mg/dobę, u 2 osób leczonych klozapiną w dawce 400–600 mg/dobę i u 1 osoby leczonej risperidonem w dawce 5 mg/dobę), trwające od 4–12 tygodni (średni czas = 10,2 + 0,4 tyg.). Pozostałe 10 osób otrzymało jako kolejny neuroleptyk – klozapinę w średniej dawce 500 mg/dobę (tabela 2).

Tabela 2. Zmiana olanzapiny (OL) na inny neuroleptyk

Nagłe odstawienie OL		Pogorszenie		Średni czas trwania pogorszenia	Kolejny neuroleptyk, na którym pogorszenie
L	%*	L	%**		
17	58,5	7	41,1	10,2 ± 0,4 tyg.	sulpiryd – 4 osoby klozapina – 2 osoby risperidon – 1 osoba
Stopniowe odstawienie OL		Pogorszenie		Czas trwania pogorszenia	Kolejny neuroleptyk
L	%*	L	%**		
12	41,5	1	8,3	4 tyg.	risperidon

*% całej badanej grupy

**% podgrupy, wyodrębnionej zależnie od sposobu odstawienia olanzapiny

U dwóch osób wystąpiły ponadto w pierwszym tygodniu po odstawieniu olanzapiny, w pierwszych trzech dniach leczenia sulpirydem w małych dawkach, zaburzenia świadomości o obrazie majaczenia, a u wszystkich, w okresie przyjmowania nowego neuroleptyku (u 2 osób) i w okresie przerwy w farmakoterapii (u 5 osób) silne pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia snu (bezsenność lub nadmierna senność w ciągu dnia – tylko u jednej osoby), drażliwość i zachowania agresywne (słowne oraz fizyczne), u jednej osoby, jeszcze przed włączeniem kolejnego neuroleptyku, odnotowano wcześniej nie obserwowane objawy parkinsonizmu (wzmoczonego napięcia mięśniowego, drżenia) oraz nasilonej akatyzi.

Cztery tygodnie leczenia sulpirydem (4 osoby) lub risperidonem (1 osoba) nie przyniosły istotnej zmiany w stanie psychicznym pacjentów. W rezultacie wszyscy opisywani pacjenci otrzymali klozapinę w dawce 400–600 mg/dobę.

Istotną poprawę stanu psychicznego uzyskano u 4 pacjentów po 4 następujących tygodniach leczenia, u pozostałych trzech po okresie od 8 do 12 tygodni (średni czas = 8,4 + 2,3 tyg.), przy czym u 2 osób nie osiągnęła ona poprzedniego poziomu z okresu leczenia olanzapiną (porównanie oceny w CGI). Osoby te były mniej aktywne, wypowiedziały pojedyncze urojenia, nie odzyskały

pełnego krytycyzmu w stosunku do poprzednich przeżyć psychotycznych (tabela 3). Należy dodać, że wszyscy ci pacjenci byli w dobrym stanie somatycznym, bez objawów jakichkolwiek towarzyszących chorób somatycznych w trakcie odstawienia olanzapiny, przerwy w leczeniu przeciwpsychotycznym i czasie pobierania kolejnego neuroleptyku.

Tabela 3. Odsetek popraw na kolejnym neuroleptyku, zastosowanym po odstawieniu olanzapiny

Neuroleptyk	Wybór		Średnia dawka	Razem	
	pierwszy	drugi		L	%
Klozapina	16	5	500 mg/dobę	21	72,3
Sulpiryd	5	–	450 mg/dobę	5	17,3
Risperidon	3	–	5 mg/dobę	3	10,4
Razem	24	5		29	100,0

W grupie pacjentów, którym stopniowo odstawiono olanzapinę i włączano nowy neuroleptyk, z reguły ten, na którym wcześniej uzyskano najlepszą poprawę (u 5 osób sulpiryd, u 4 osób klozapinę, u 3 osób risperidon) stwierdzono istotne pogorszenie stanu psychicznego (wg CGI) tylko u jednej osoby (8,3%), która otrzymała jako kolejny neuroleptyk risperidon. Obraz pogorszenia był podobny do opisanych wcześniej, lecz po 4 tygodniach uzyskano istotną poprawę. Ponadto u 2 osób otrzymujących risperidon w dawce 6 mg/dobę obserwowano miernie nasilone objawy pozapiramidowe.

Omówienie i wnioski

Opis psychoz, pojawiających się po odstawieniu klozapiny zawiera wystąpienie kilkudniowych wstawek podwyższonego nastroju lub rozdrażnienia, silnego pobudzenia psychoruchowego, zaburzeń snu, wielomówności, którym towarzyszą albo pojawiają się w ciągu kilku następnych dni lub istotnie nasilają inne objawy psychotyczne (urojenia, omamy) (26, 27). U wszystkich ośmiu powyżej opisanych chorych (27,5% obserwowanej grupy), podobnie jak u osób wcześniej leczonych klozapiną, odstawienie olanzapiny łączyło się z pojawieniem podobnego obrazu klinicznego: drażliwości, pobudzenia psychoruchowego, agresywności, wielomówności, bezsenności lub nadmiernej senności, czasem kilkudniowych jakościowych zaburzeń świadomości typu majaczenia. Pomimo zastosowania następnego neuroleptyku (sulpirydu, klozapiny czy risperidonu) objawy psychotyczne, silne pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia snu utrzymywały się przez kilka (4–8 tygodni) tygodni. Najwcześniej poprawę odnotowano u pacjentów przestawionych na klozapinę (po 4 tygodniu podawania neuroleptyku). U wszystkich chorych uzyskano w końcu poprawę po zastosowania względnie dużych dawek klozapiny (400–600 mg/dobę).

Porównanie obrazu klinicznego pogorszenia stanu psychicznego, jakie obserwowano po odstawieniu klozapiny z obrazem po gwałtownym odstawieniu olanzapiny, prowadzi do wniosku, że łączą je liczne podobieństwa. Podobnie jak w przypadku odstawienia klozapiny, pogorszenie stanu psychicznego utrzymywało się przez kilka następnych tygodni po gwałtownym zaprzestaniu podawania olanzapiny, mimo stosowanego leczenia przeciwpsychotycznego w odpowiednich dawkach. Obserwacje powyższe przemawiają za przemyśleniem decyzji odstawienia olanzapiny, szczególnie nagłego, rozważeniem ryzyka nawrotu objawów psychotycznych i odstawiennych, utrzymujących się, mimo leczenia przeciwpsychotycznego, przez wiele tygodni. Obserwacje tej małej grupy pacjentów – 17 osób, którym gwałtownie odstawiono olanzapinę i 12 pacjentów, u których lek wycofywano stopniowo wskazuje na to, że nagłe wycofanie omawianego neuroleptyku spowodowało wielotygodniowe pogorszenie stanu psychicznego u 41,1% badanych, natomiast przy powolnej zmianie na inny neuroleptyk miało to miejsce prawie pięciokrotnie rzadziej – u 8,3% pacjentów.

Innym problemem jest decyzja co do wyboru następnego leku przeciwpsychotycznego. U 8 osób z opisanej grupy pacjentów uzyskano poprawę po klozapinie, a u dodatkowych czterech osób nie obserwowano zmiany stanu psychicznego po odstawieniu stopniowym olanzapiny i włączeniu tego leku (u 41,3% pacjentów). W sumie, z wyboru a także z powodu braku poprawy po innych neuroleptykach (sulpiryd, risperidon), klozapinę otrzymało i uzyskało po jej zastosowaniu istotną poprawę (wg CGI) 21 pacjentów – 75,3% opisanej grupy. Obserwacja ta rodzi przypuszczenie, że być może najbezpieczniejszym wyborem, jeśli jest to konieczne i możliwe, jest przestawienie z olanzapiny na klozapinę. Należy jednak podkreślić, że w przypadku stopniowej zamiany olanzapiny na sulpiryd czy risperidon również nie obserwowano pogorszenia stanu psychicznego u części pacjentów. Rozstrzygnięcie tego problemu wymaga dalszych zaplanowanych badań na znacznie większej grupie pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Alphas L.D. Lee H.S.: Comparison of withdrawal of atypical and atypical antipsychotic drugs: A case study. *J. Clin. Psychiatry* 1991, 52, 346–348.
2. Baldessarini R.J., Gardner D.H., Garver D.L.: Conversion from clozapine to other antipsychotic drugs. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995, 52, 1071–1072.
3. Baldessarini R.J., Tarazi F. I.: Brain dopamine receptors: a primer on their current status, basic and clinical. *Harvard Rev. Psychiatry* 1996, 3, 301–325.
4. Baldessarini R.J., Viguera A.C.: Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995, 52, 189–191.
5. Benazzi F., Rossi E.: Mania induced by olanzapine. *Hum. Psychopharmacol. Clin Exp* 1998, 13, 585–586.
6. Borison R.I., Diamond B.I., Sinha D., Gupta R.P., Ajiboye P.A.: Clozapine withdrawal rebound psychosis. *Psychopharmacol. Bull.* 1988, 24, 260–263.
7. Breier A.: Switching between clozapine and other antipsychotic drugs. *J. Clin. Psychiatry* 1996, 14, 18–19.

8. Breier A., Buchanan R.W., Kiekpatrick B.: Effects of clozapine on positive and negative symptoms in out-patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 20–26.
9. Chouinard G., Jones B.D.: Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis clinical and pharmacological characteristics. *Am. J. Psychiatry* 1980, 137, 16–21.
10. Chouinard G.: Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophr. Res.* 1990, 5, 21–23.
11. Clinical implications of clozapine discontinuation: report of an NIMH workshop. *Schizophr. Bull.* 1995, 21, 2, 333–337.
12. Conley R.R.: Optimizing treatment with clozapine. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, suppl. 3, 44–48.
13. Conley R.R., Tamminga C.A., Kelly D.L., Richardson Ch. M.: treatment-resistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response. *Biol. Psychiatry* 1999, 46, 73–77.
14. Dilsaver S.C.: Withdrawal phenomena associated with antidepressant and antipsychotic agents. *Drug Saf.* 1994, 10, 103–114.
15. Ekblom B., Eriksson K., Landsrtom L.H.: Supersensitivity psychosis in schizophrenic patients after sudden clozapine withdrawal. *Psychopharmacology* 1984, 83, 293–294.
16. Ekblom B., Haggstrom J.E.: Clozapine (Leponex) compared with chlorpromazine: a double-blind evaluation of pharmacological and clinical properties. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1974, 16, 945–957.
17. Gilber P.I., Harris M.J., McAdams L.A., Jeste D.V.: Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995, 52, 173–193.
18. Gross H., Langer E.: Das Wirkungsprofil eines chemisch neuartigen Breitband – Neurolepticum der Dibenzodiazepingruppe. *Wien. Med. Wschr.* 1966, 116, 614–619.
19. Ichikawa J., Meltzer H. Y.: Differential effects of repeated treatment with haloperidol and clozapine and dopamine release and metabolism in the striatum and the nucleus accumbens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991, 256, 348–357.
20. Kuha S.: The consequences of sudden stopping of clozapine in Finland. In V-th World Congress of Psychiatry, Honolulu, APA, Abstracts 1977, 813, 153.
21. Lacey R.I., Preskorn S.H., Jerkovich G.S.: Is risperidone a substitute for clozapine for patients WHO do not respond to neuroleptics? *Am. J. Psychiatry* 1995, 152, 1401.
22. Lindermayer J.P., Klebanov R.: Olanzapine induced mania-like syndrome. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, 318–319.
23. Luchins D.J., Freed W.J., Wyatt R.J.: The role of cholinergic supersensitivity in the medical symptoms associated with withdrawal of antipsychotic drugs. *Am. J. Psychiatry* 1980, 137, 11, 1395–1398.
24. Marco F., Mao C.C., Revuelata A., Peralta E., Costa E.: Turnover rates of gammaaminobutyric acid in substantia nigra, nucleus audatus, globus pallidus and nucleus accumbens of rats injected with cataleptogenic and non-cataleptogenic antipsychoics. *Neuropharmacology* 1978, 17, 589–596.
25. Martin J., Gomez J.C., Garcia-Bernardo E., Cuesta M., Alvarez E., Gurpegui M.: Olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: results of an open-label study. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58, 479–483.
26. Meltzer H.Y., Lee M.H., Ranjau R., Mason E.D., Cola P.A.: Relapse following clozapine withdrawal: effect of cyproheptadine plus neuroleptic. *Psychopharmacology* 1996, 124, 176–187.
27. Meltzer H.Y.: Clozapine withdrawal: serotonergic or dopaminergic mechanism? *Arch. Gen. Psychiatry* 1997, 54, 760–761.
28. Seeman Ph., Tallerico T.: Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: An explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156, 6, 876–884.
29. Shiovit T.M., Welke .TL., Tigel P.D., Anand R., Hartman R.D., Sramek J.J., Kurtz N.M., Cutler N.R.: Cholinergic rebound and rapid onset psychosis following abrupt clozapine withdrawal. *Shizophr. Bull.* 1995, 21, 2, 333–338.
30. Weiden P.J., Aquila R., Dalheim L., Standard J.M.: Switching antipsychotic medications. *J. Clin. Psychiatry* 1997, 58 (suppl 10), 63–72.
31. Zapletalek M., Preiningerova O., Hanus H.: Does clozapine cause dependence? *Agressologie* 1980, 21 (A), 19–22.