

# Har stemningsstabiliserende legemidler noen plass i behandlingen av schizofreni?

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Antipsykotiske legemidler er førstevalg ved farmakologisk behandling av schizofreni. Enkelte pasienter har beskjeden effekt av antipsykotika i monoterapi, og alternative behandlingsstrategier må da søkes. Bruk av stemningsstabiliserende legemidler som tillegg til antipsykotika kan være et mulig slikt alternativ.

**Materiale og metode.** Artikkelen bygger på et Medline-søk samt gjennomgang av annen relevant litteratur om bruk av de stemningsstabiliserende legemidlene litium, karbamazepin, valproat og lamotrigin ved schizofreni.

**Resultater.** Det foreligger få gode studier på bruk av stemningsstabiliserende legemidler ved schizofreni. Monoterapi med stemningsstabiliserende legemidler har ikke dokumentert virkning i behandlingen av schizofreni, men som tillegg til antipsykotika er mulige positive effekter beskrevet. Litium har antiaggressive egenskaper og er det stemningsstabiliserende midlet som har best dokumentert effekt på affektive symptomer. Karbamazepin kan ha en viss antiaggressiv effekt, men en metaanalyse gir ikke grunnlag for å anbefale midlet på generell basis. Valproat har ingen sikker positiv effekt ved schizofreni. Lamotrigin har hatt effekt i én dobbeltblind studie, men funnet må bekreftes i flere studier før anbefalinger kan gis.

**Fortolkning.** Stemningsstabiliserende medikamenter har ingen sentral plass i behandlingen av schizofreni og er lite aktuelt å benytte hos nysyke. Hos behandlingsrefraktære schizofrene pasienter kan stemningsstabiliserende medikamenter som tillegg til antipsykotika overveies som en av flere mulige behandlingsstrategier. Pasientene bør følges spesielt nøye opp.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:**  
Se til slutt i artikkelen

### Jan Øystein Berle

[jan.berle@psyk.uib.no](mailto:jan.berle@psyk.uib.no)  
Fjell og Årstad DPS  
Avdeling Knappentunet  
Helse Bergen HF  
Haukeland Universitetssjukehus  
5021 Bergen  
og  
Regionsenter for barn og unges psykiske helse  
Helseregion Vest  
Bergen

### Olav Spigset

Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs Hospital

Schizofreni er vår alvorligste og mest invaliderende sinnslidelse. Til tross for betydelige fremskritt i behandlingen de senere år er behandlingsresistens fortsatt et viktig klinisk problem (1). Med dagens kunnskapsnivå må vi erkjenne at det i stor grad er symptomer vi behandler. De underliggende basale patofysiologiske mekanismene er ennå lite kjente. Det finnes heller ikke biologiske markører for å differensiere mellom forskjellige sykdomstyper eller forutsi hvilken behandling som virker best.

At stemningsstabiliserende legemidler kan ha gunstig effekt ved schizoaffektiv sykdom er velkjent (2, 3) og vil ikke bli nærmere diskutert her. Derimot er det langt mindre kunnskap om hvorvidt disse midlene også kan være nyttige ved schizofreni uten uttalte affektive symptomer. Likevel benyttes stemningsstabiliserende legemidler som tillegg til antipsykotika i økende utstrekning i behandling av schizofrene (4–6). En ti år gammel dansk studie viste at 2 % av de schizofrene pasientene som brukte klozapin også ble behandlet med litium, mens 8 % fikk tillegg av karbamazepin, valproat eller fenobarbital (7). I USA har bruken av stemningsstabiliserende legemidler, og særlig valproat, økt kraftig hos schizofrene pasienter de senere år (8, 9). I en studie av behandlingsrefraktære schizofrene pasienter som brukte klozapin, fikk 30 % et stemningsstabiliserende legemiddel i tillegg (10). I en annen studie var frekvensen hele 47 %, hvorav nesten ¾ ble behandlet med valproat (9).

De dominerende symptomene ved schizofreni er tankeforstyrrelser, vrangforestillinger, hallusinasjoner, personlighetsendringer, kontaktforstyrrelser, funksjonssvikt, tilbaketrekning og noen ganger emosjonell ustabilitet, fiendtlighet, utagerende atferd samt suicidalitet. Et sentralt spørsmål er hvorvidt

stemningsstabiliserende legemidler kan ha gunstig effekt på enkelte av disse delsymptomene selv om midlene ikke har noen generell effekt på kjernesymptomene ved schizofreni.

## Materiale og metode

Relevante studier ble identifisert ved en gjennomgang av standardlitteratur og nyere oversiktsartikler på området. I tillegg ble det supplert med et søk i databasen Medline med legemidlene litium («lithium»), karbamazepin («carbamazepine»), valproat («valproic acid») og lamotrigin («lamotrigine») som søkeord (MeSH-termer) med subheading «therapeutic use» koblet sammen med «schizophrenia» (MeSH-term) med subheading «drug therapy». I hovedsak vil vi referere randomiserte dobbeltblinde studier, men i spesielle tilfeller er også åpne studier omtalt.

## Resultater

### Mulig teoretisk grunnlag

Ved schizofreni er både dopaminsystemet og andre neurotransmittersystemer affisert. Stemningsstabiliserende legemidler kan tenkes å påvirke flere av de ikke-dopaminerge systemene, noe som i så fall kan danne et teoretisk rasjonale for bruk av disse midlene ved schizofreni.

Litium har en svært kompleks virkningsmekanisme, der effekten på serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorenes andre budbærer (second messenger) inositolforstat trolig er en av de mest sentrale effektene (11). Dette kan være av betydning ved schizofreni, siden blokade av 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorer har vært satt i sam-



## Hovedbudskap

- Bruk av stemningsstabiliserende legemidler som monoterapi ved schizofreni anbefales ikke
- Dokumentasjonen for en generell positiv effekt av stemningsstabiliserende legemidler brukt som tilleggsbehandling til antipsykotika er svært sparsom, men det er mulig at noen av midlene kan ha effekt på enkelte av delsymptomene ved schizofreni
- Stemningsstabiliserende legemidler kan i visse tilfeller overveies brukt som tilleggsbehandling til antipsykotika ved behandlingsrefraktær schizofreni. I slike tilfeller anbefales nøye oppfølging

**Tabell 1** Oversikt over placebokontrollerte, dobbeltblinde studier av tillegg av et stemningsstabiliserende legemiddel til et antipsykotikum hos pasienter med schizofreni. Referanse til originalstudiene er angitt i parentes. For perfenazin, zuklopentixol, quetiapin, sertindol og ziprasidon finnes ikke data. Referanse i parentes

	Litium		Karbamazepin		Valproat		Lamotrigin
Haloperidol	–	(30)	–	(38)	(–)	(43)	0
					(+)	(45)	
Flufenazin	–	(55)	0		0		0
	(+)	(26)					
Førstegenerasjons antipsykotika generelt	–	(34)	(–)	(36)	+	(44)	0
	(+)	(56)	(–)	(59)	–	(46)	
			+	(54)			
			+	(57)			
			(–)	(58)			
Klozapin	0		0		0		+ (49)
Risperidon	0		0		(–)	(41)	0
Olanzapin	0		0		(–)	(41)	0

+ Positiv effekt  
 (+) Positiv effekt, men ikke entydig  
 (–) Stort sett ingen effekt (eventuelt positiv effekt på enkelte delsymptomer)  
 – Ingen effekt  
 0 Ingen data foreligger

**Tabell 2** Interaksjoner mellom karbamazepin og antipsykotika (37). Sifrene i tabellen angir gjennomsnittsverdier for hvor mye serumkonsentrasjonen av det antipsykotiske midlet kan forventes å synke når karbamazepin legges til

	Effekt på serumkonsentrasjonen	Kommentar
Haloperidol	Reduksjon med 40–60 %	Gjennomsnittsverdier fra systematiske studier
Perfenazin	Reduksjon?	Data mangler
Zuklopentixol	Reduksjon?	Data mangler
Klozapin	Reduksjon med 40–60 %	Gjennomsnittsverdier fra systematiske studier
Risperidon	Reduksjon med ca. 50 % <sup>1</sup>	Vist i kasuistikker; angivelse av graden usikker
Olanzapin	Reduksjon med 20–40 %	Gjennomsnittsverdier fra systematiske studier
Quetiapin	Ubetydelig forandring?	Påfallende liten effekt i kasuistikker
Ziprasidon	Reduksjon med 30–40 %	Gjennomsnittsverdier fra systematiske studier

<sup>1</sup> Gjelder for summen av risperidon og den aktive metabolitten 9-hydroksyrisperidon

menheng med antipsykotiske effekter, fremfor alt i form av bedring av negative symptomer (12). Karbamazepins prinsipielt viktigste virkningsmekanisme er å blokkere natriumkanaler, men det er uklart på hvilken måte dette eventuelt kan spille inn ved schizofreni. Effekter på kaliumkanaler har vært foreslått som gunstig for å bedre negative symptomer ved bruk av visse antipsykotika (13, 14), men det er foreløpig kun spekulasjoner om dette kan ha relevans i forhold til bruken av karbamazepin ved schizofreni. Valproat stimulerer GABA (gammaaminobutyric acid, gammaaminosmørsyre)-systemet, som er vist å modulere responsen på så vel dopaminerger som glutaminerger stimuli ved schizofreni (15). Lamotrigin er en antagonist til glutaminerger NMDA (N-metyl-D-aspartat)-reseptorer. En rekke studier indikerer at dysfunksjonell glutaminerger neurotransmisjon er en sentral patofysiologisk faktor ved schizofreni (16).

**Kliniske studier**

Alt i alt foreligger det få gode undersøkelser av stemningsstabiliserende legemidler ved

schizofreni. Som oftest finner man kun kasuistiske rapporter og små åpne studier, og randomiserte dobbeltblinde studier er unntaket.

Stemningsstabiliserende legemidler som monoterapi ved schizofreni er utprøvd i enkelte åpne studier. Ut fra disse studiene kan følgende konklusjoner trekkes: Litium alene har ingen plass i behandling av schizofreni (17). Heller ikke karbamazepin eller valproat kan anbefales som monoterapi (18, 19). Vi har ikke identifisert studier vedrørende lamotrigin i monoterapi ved schizofreni. Den videre omtalen i denne artikkelen omhandler derfor utelukkende bruk av stemningsstabiliserende midler som tillegg til behandling med antipsykotika. En oversikt over de viktigste studiene med slik kombinasjonsbehandling gis i tabell 1.

**Litium**

Ideen om at tillegg av litium kunne ha god effekt på kjernesymptomene ved schizofreni er langt fra ny (20, 21). Tillegg av litium til antipsykotika har imidlertid gitt varierende resultater i ulike studier, fra ingen effekt til

at rundt halvparten får klar bedring med denne kombinasjonen. I eldre oversiktsartikler er det noen ganger konkludert med at holdpunktene for nytte av å legge litium til antipsykotika er svake (22), mens andre har beskrevet denne kombinasjonen som nyttig (20, 23, 24). I en fersk metaanalyse (17) fant man at signifikant flere hadde effekt av litium enn av placebo som tillegg til antipsykotika, henholdsvis 33 % og 23 %. Den totale effekten er således ut fra dette relativt liten; i gjennomsnitt må ti pasienter behandles med litium i stedet for placebo for at én skal ha nytte av det.

Mer interessant enn totaleffekten av litium ved schizofreni er imidlertid effekten på enkelte av delsymptomene ved schizofreni. Den beste effekten er beskrevet ved eksitasjon og aggressivitet (24, 25), men god effekt har også vært anført ved vedvarende angst og depresjon (23, 26). Generelt sett ser effekten ut til å være bedre jo sterkere affektiv komponent pasientene har i sitt sykdomsbilde (10, 23). I en eldre studie er det dessuten beskrevet en tilleggseffekt av litium på negative symptomer (20).

En rekke bivirkninger er beskrevet hos pasienter som har fått litium sammen med antipsykotika. Kombinert med klozapin finnes enkeltrapporter om reversibel nevrotoksisitet i form av ataksi, grov tremor, myoklonus, ansiktsspasmer og hyperrefleksi (27) og en økt krampetendens er også beskrevet (28). I to studier har det vært rapportert en økt forekomst av toksiske reaksjoner med forvirring og hukommelsestap hos 5 % eller mer, til tross for at konsentrasjonen av litium i serum har vært i terapeutisk område (20, 29). I en studie som undersøkte tillegg av litium eller placebo til haloperidol hos 21 pasienter, observerte man et tilfelle av delirium ved kombinasjonen med litium (30). En metaanalyse (17) viste at signifikant flere pasienter i litiumgruppen enn i placebogruppen avsluttet behandlingen underveis (henholdsvis 28 % og 13 %), noe som trolig gjenspeiler en generelt økt forekomst av bivirkninger i litiumgruppen.

**Karbamazepin**

I en metaanalyse av publiserte placebokontrollerte studier der karbamazepin var gitt som tillegg til ulike antipsykotika (tab 1), var det en viss tendens til at karbamazepin hadde en positiv effekt på det totale symptombildet ved schizofreni, idet 77 % av dem som hadde fått karbamazepin ble bedre, mot 60 % av dem som hadde fått placebo (31). Forskjellen var imidlertid ikke statistisk signifikant (p = 0,08). En annen metaanalyse (32) gir ikke grunnlag for å anbefale tillegg av karbamazepin på generell basis ved schizofreni.

Det finnes noe data vedrørende effekten av karbamazepin på delsymptomer ved schizofreni. Hos pasienter med aggressivitet og voldelig atferd har behandling med karbamazepin ført til færre aggressive episoder (33, 34). Det er foreslått at karbamazepin

kan være effektivt hos pasienter med eksitasjon, psykomotorisk hyperaktivitet og maniske trekk (34, 35). En dobbeltblind studie finner noe nytte av karbamazepin som tillegg ved agiterede tilstander (36). Imidlertid var nesten fjerdeparten av pasientene i denne studien schizoaffective, og det er derfor vanskelig å trekke noen sikker konklusjon.

Et problem knyttet til kombinasjonsbehandling med karbamazepin er interaksjoner. Karbamazepin gir en kraftig induksjon av flere cytokrom P450-(CYP)-enzymer. Dette kan føre til lavere serumkonsentrasjoner av antipsykotiske legemidler (37) (tab 2). Flere av studiene der karbamazepin er blitt kombinert med antipsykotika har ikke tatt hensyn til dette. Resultatet kan ha blitt at pasientene har fått for lave konsentrasjoner av det antipsykotiske legemidlet, slik at effekten av den grunn er blitt dårligere i karbamazepingruppen. I en kontrollert studie fant man et kraftig fall i serumkonsentrasjonen av haloperidol ved slik kombinasjon, med påfølgende forverring i sykdomstilstanden både med hensyn til positive og negative symptomer (38). Ved kombinasjonsbehandling med karbamazepin bør derfor pasienten følges med serumkonsentrasjonsmålinger av de antipsykotiske midlene.

Flere forfattere advarer mot å bruke klozapin og karbamazepin samtidig på grunn av en økt risiko for agranulocytose. Risikoen har vært anslått å øke til det femdobbelte med tillegg av karbamazepin sammenliknet med ved bruk av klozapin alene (39, 40).

### Valproat

Resultatene fra randomiserte, dobbeltblinde studier om bruk av valproat som tilleggsbehandling ved schizofreni er motstridende. I den største publiserte studien (41) ble pasienter med akutt forverring av schizofreni inkludert. Pasientene ble randomisert til fire grupper. Hos 65 pasienter var behandlingen olanzapin og placebo, 60 fikk risperidon og placebo, 66 fikk olanzapin og valproat mens 58 fikk risperidon og valproat. Doseringen av valproat var i gjennomsnitt 2 300 mg/d og observasjonstiden var 28 dager. Sett under ett var effekten signifikant bedre med tillegg av valproat enn med tillegg av placebo i perioden fra tre dager til 21 dager etter behandlingsstart, men ved studiens endepunkt etter 28 dager var det ikke lenger signifikant forskjell mellom gruppene. Ser man på effekten av tillegg av valproat i olanzapingruppen og risperidongruppen hver for seg, forsvinner praktisk talt alle forskjellene. Det er også verdt å merke seg at behandlingsrefraktære pasienter ikke ble inkludert. Det ble ikke observert mer bivirkninger ved kombinasjon med valproat enn ved monoterapi (41). I en reanalyse av det samme materialet undersøkte man spesielt effekten på fiendtlighet (42). Man fant da en signifikant positiv effekt dag 3 og dag 7, men også denne effekten forsvant senere.

I en dobbeltblind studie der man under-

søkte tillegg av valproat eller placebo til haloperidol hos i alt 42 pasienter, fant man ingen effekt av valproat på kjernesymptomene ved schizofreni, men det var en tendens til gunstig effekt på aggresjon og agitasjon (43). Studien er blitt kritisert fordi det var brukt relativt lave valproatdoser (900–1 200 mg/d). I ytterligere en dobbeltblind studie, som inkluderte 32 pasienter, fant man en positiv effekt av valproat 900 mg/d (44). De to øvrige placebokontrollerte studiene (45, 46) inkluderte til sammen bare 18 pasienter. I den ene av disse (45) hadde valproat titrert til en målkonsentrasjon på 500 µmol/l i serum effekt på noen av symptomskalaene, men ikke på alle. I den andre (46) fant man ingen positive effekter av valproat i en dose på 1 600–2 400 mg/d, men selv om dette er en overkrysningsstudie, er den så liten at det er en åpenbar risiko for type 2-feil. En fersk metaanalyse (47) konkluderer med at det ikke er grunnlag for å anbefale tillegg av valproat ved schizofreni, men det påpekes at dokumentasjonen er mangelfull, spesielt hos pasienter med aggressiv atferd.

### Lamotrigin

I en åpen studie fikk seks delvis behandlingsrefraktære schizofrene pasienter med klozapin som basismedikasjon lamotrigin i tillegg. Klinisk bedring ble beskrevet hos samtlige, og ingen vesentlige bivirkninger ble rapportert (48). Ut fra dette ble det gjort en randomisert studie der man gav lamotrigin 200 mg/d eller placebo til behandlingsrefraktære schizofrene pasienter som ble behandlet med klozapin (49). Tillegg av lamotrigin reduserte totalsymptomene hos disse pasientene med i gjennomsnitt rundt fem enheter på PANSS-skalaen. Imidlertid var ikke effekten større enn én enhet på de positive symptomene, noe som knapt kan ses på som klinisk signifikant.

### Diskusjon

Det foreligger et svært begrenset antall studier på bruk av stemningsstabiliserende legemidler som tillegg til antipsykotika ved schizofreni. Små åpne studier eller naturalistiske studier har manglende beviskraft, randomiserte dobbeltblinde studier er mangelfulle og de dobbeltblinde studiene som er publisert har alle metodologiske svakheter. Det er en slående kontrast mellom de svært positive resultatene som er presentert i kasuistikker og åpne studier og de sparsomme effektene man har funnet i dobbeltblinde studier. Det er et gjennomgående trekk at man i de dobbeltblinde studiene bare har funnet positiv effekt på en eller et fåtall av de vurderingsskalaene som er benyttet, mens man på andre skalaer ikke har sett noen effekt i det hele tatt. Det er heller ikke kongruens mellom de effektene man har funnet på et og samme legemiddel fra studie til studie, og ofte har de signifikante forskjellene som har vært påvist, blitt borte ved nye sammenlikninger senere i behandlingsforløpet.

Til tross for dette har mange tidligere anbefalt å forsøke å legge til et stemningsstabiliserende middel ved utilfredsstillende respons på antipsykotika alene. I den eneste norske læreboken i psykofarmakologi (50) anbefales det ved manglende respons på et antipsykotikum først å måle serumkonsentrasjonen, deretter eventuelt øke dosen eller skifte antipsykotikum. Hvis det oppnås en viss, men utilstrekkelig respons på ett antipsykotikum alene, anbefales det å forsøke tillegg av et ikke-antipsykotisk legemiddel snarere enn å kombinere med et annet antipsykotikum. De mest aktuelle tilleggsmedikamentene som nevnes er litium, antidepressiver, karbamazepin, benzodiazepiner og propranolol (50). Som tilleggsbehandling ved schizofreni har det imidlertid av andre vært hevdet at dokumentasjonen for bruk av stemningsstabiliserende legemidler er bedre enn for tillegg av betablokkere, benzodiazepiner og antidepressiver (51).

I kapitlet *Pharmacologic treatments of schizophrenia* i retningslinjene til Den amerikanske psykiaterforening gis følgende sammenfatning: «Litium som tilleggsmedikasjon til antipsykotika har vist seg nyttig, spesielt i forhold til negative symptomer. Karbamazepin har vist seg nyttig som tillegg til antipsykotika ved å senke aggresjonsnivået. Valproat har ikke vist gunstig effekt i kontrollerte studier» (18). Ytterligere en fersk litteraturgjennomgang av bruk av karbamazepin, valproat og lamotrigin ved schizofreni angir at alle disse midlene kan være nyttige som tilleggsmedikasjon hos pasienter som er agiterede, har høyt angstnivå, er fiendtlige eller som ikke responderer tilfredsstillende på antipsykotika (52). Også andre nyere amerikanske oversiktsartikler er entusiastiske til bruk av valproat (9, 15). At disse anbefalingene har slått igjennom, demonstreres ved at hele 35 % av alle schizofrene pasienter som får antipsykotika også behandles med valproat i visse områder i USA (9). Det er således en klar diskrepans mellom det som anbefales i norsk og internasjonal litteratur og de resultatene som er funnet i kontrollerte kliniske studier.

En rekke spørsmål er fortsatt ubesvarte når det gjelder effekten av stemningsstabiliserende midler ved schizofreni. Det er få holdepunkter for at legemidlene har en effekt på positive og/eller negative symptomer, selv om enkelte unntak finnes. Derimot finnes det bedre dokumentasjon på at noen av midlene kan ha effekt på andre delsymptomer ved schizofreni. Dette dreier seg i første rekke om affektive symptomer, noe som ikke er overraskende med tanke på at midlene også har en bipolar sykdom. Det er videre en vesentlig innvendning mot de publiserte kontrollerte studiene at de ofte har ekskludert de pasientene der behandling med stemningsstabiliserende midler er mest aktuelt å forsøke, nemlig de behandlingsrefraktære pasientene. Ut fra dette og ut fra

det relativt lave antallet pasienter som er inkludert i de kontrollerte studiene kan det derfor heller ikke konkluderes med at det er endelig vist at stemningsstabiliserende legemidler ikke har noen plass i behandlingen av schizofreni.

Når dokumentasjonen for legemiddelkombinasjoner med stemningsstabiliserende medikamenter er såpass sparsom (tab 1) er kontinuerlig evaluering viktig om man velger å starte slik behandling. Dette betyr at man bør måle serumkonsentrasjoner, følge pasienten ekstra nøye samt være rask med å seponere om positiv effekt uteblir. Det påhviler et spesielt ansvar ved bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon (53). Behandling av refraktære schizofrene pasienter bør være en spesialistoppgave. Kontakt og rådgiving med psykofarmakologisk miljø kan være nyttig.

**Oppgitte interessekonflikter:** Jan Øystein Berle har mottatt reisestøtte fra GlaxoSmithKline, Lundbeck, Eli Lilly, Janssen-Cilag, AstraZeneca, Wyeth og Boehringer Ingelheim og foredrags-honorar fra GlaxoSmithKline, Lundbeck, Eli Lilly, AstraZeneca og Wyeth. Olav Spigset: Ingen oppgitte interessekonflikter.

**Litteratur**

1. Peuskens J. The evolving definition of treatment resistance. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 12): 4–8.
2. Lapensee MA. A review of schizoaffective disorder: II. Somatic treatment. *Can J Psychiatry* 1992; 37: 347–9.
3. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM. New developments in the pharmacologic treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 9): 41–8.
4. Suppes T, Webb A, Paul B et al. Clinical outcome in a randomized 1 year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1164–9.
5. Weiden PJ, Casey DE. Polypharmacy: Combining antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *Journal of Practical Psychiatry and Behavioral Health* 1999; 6: 229–33.
6. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA et al. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002; 28: 75–84.
7. Peacock L, Gerlach J. Clozapine treatment in Denmark: concomitant psychotropic medication and hematologic monitoring in a system with liberal usage practice. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 44–9.
8. Citrome L, Levine J, Allingham B. Changes in the use of valproate and other mood stabilizers for patients with schizophrenia from 1994 to 1998. *Psychiatr Serv* 2000; 51: 634–8.
9. Citrome L. Schizophrenia and valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37 (suppl 2): 74–88.
10. Buckley P, Miller A, Olsen J et al. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull* 2001; 27: 615–28.
11. Agranoff BW, Fischer SK. Inositol, lithium, and the brain. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35: 5–18.
12. Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (suppl 2): 106–15S.
13. Gould RJ, Murphy KMM, Reynolds IJ et al. Antischizophrenic drug of the diphenylbutylpiperidine type act as calcium channel antagonists. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 5122–5.
14. Feinberg SS, Kay SR, Eljovich LR et al. Pimozide treatment of the negative schizophrenic syndrome: open trial. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 235–8.

15. Wassef A, Baker J, Kochan LD. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 601–40.
16. Goff DC, Coyle DC. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1367–77.
17. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 177–86.
18. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Washington DC: American Psychiatric Press, 2002: 390–4.
19. McElroy SL, Keck PE, Pope HG jr. Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 16–24.
20. Small JG, Kellams JJ, Milstein V et al. A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 1315–7.
21. Zemlan FP, Hirschowitz J, Sautter FJ et al. Impact of lithium therapy on core psychotic symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 64–9.
22. Atre-Vaidya N, Taylor MA. Effectiveness of lithium in schizophrenia: do we really have an answer? *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 170–2.
23. Lerner Y, Mintzer Y, Schestatzky M. Lithium combined with haloperidol in schizophrenia patients. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 359–62.
24. Christison GW, Kirch DG, Wyatt RJ. When symptoms persist: Choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991; 17: 217–45.
25. Schulz SC, Kahn EM, Baker RW et al. Lithium and carbamazepine augmentation in treatment-refractory schizophrenia. I: Angrist B, Schulz SD, red. The neuroleptic-nonresponsive patient: characterization and treatment. Washington DC: American Psychiatric Press, 1990: 109–36.
26. Hogarty GE, McEvoy JP, Ulrich RF et al. Pharmacotherapy of impaired affect in recovering schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 29–41.
27. Lee SH, Yang YY. Reversible neurotoxicity induced by a combination of clozapine and lithium: A case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1999; 62: 184–7.
28. Garcia G, Crismon ML, Dorson PG. Seizures in two patients after the addition of lithium to a clozapine regimen. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 426–8.
29. Shopsin B, Kim SS, Gershon S. A controlled study of lithium vs. chlorpromazine in acute schizophrenics. *Br J Psychiatry* 1971; 119: 435–40.
30. Wilson WH. Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-responsive schizophrenia: a double blind placebo controlled, parallel design clinical trial. *Psychopharmacology* 1993; 111: 359–66.
31. Leucht S, McGrath J, White P et al. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 218–24.
32. Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine for schizophrenia and schizoaffective psychoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001258.
33. Luchins D. Carbamazepine in violent non-epileptic schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1987; 20: 569–71.
34. Simhandl C, Meszaros K, Denk E et al. Adjunctive carbamazepine or lithium carbonate in the treatment of schizophrenia and schizoaffective psychoses: a review. *J Psychiatry Neurosci* 1992; 17: 1–14.
35. Johns CA, Thompson JW. Adjunctive treatments in schizophrenia: pharmacotherapies and electroconvulsive therapy. *Schizophr Bull* 1995; 21: 607–19.
36. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 250–9.
37. Stockley IH. Drug interactions. 6. utg. London: The Pharmaceutical Press, 2002.
38. Hesslinger B, Klose P, Normann C et al. Zur adjuvanten Behandlung schizophener Störungen mit Carbamazepin. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1998; 66: 145–50.

39. Junghan U, Albers M, Woggon B. Increased risk of hematological side-effects in patients treated with clozapine and carbamazepine? *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 262.
40. Gerson S, Arce C, Meltzer H. N-desmethylclozapine: a clozapine-metabolite that suppresses haematopoiesis. *Br J Haematol* 1994; 86: 551–61.
41. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA et al. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 182–92.
42. Citrome L, Casey DE, Daniel DG et al. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 290–4.
43. Dose M, Hellweg R, Yassouridis A et al. Combined treatment of schizophrenic psychoses with haloperidol and valproate. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 122–5.
44. Linnoila M, Viukari M, Kietala O. Effects of sodium valproate on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1976; 129: 114–9.
45. Wassef AA, Hafiz NG, Hampton D et al. Divalproex sodium augmentation of haloperidol in hospitalized patients with schizophrenia: clinical and economic implications. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 21–6.
46. Ko GN, Korpi ER, Freed WJ et al. Effect of valproic acid on behavior and plasma amino acid concentrations in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 209–15.
47. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004028.
48. Dursun SM, McIntosh D, Millikeu H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 950.
49. Tiihonen J, Hallikainen T, Rynnänen OP et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1241–8.
50. Lingjærde O. Behandling av schizofreni og beslektede psykoser. I: Psykofarmaka. Kristiansand: Høyskoleforlaget, 2001: 462–4.
51. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Zito JM et al. Relationship of the use of adjunctive pharmacological agents to symptoms and level of function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1035–43.
52. Hosák L, Libiger J. Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 371–8.
53. Rognestad T. Bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 932–3.
54. Simhandl C, Meszaros K, Denk E et al. Adjunctive carbamazepine or lithium carbonate in the treatment of schizophrenia and schizoaffective psychoses: a review. *J Psychiatry Neurosci* 1992; 17: 1–14.
55. Schulz SC, Thompson PA, Jacobs M et al. Lithium augmentation fails to reduce symptoms in poorly responsive schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 366–72.
56. Terao T, Oga T, Nozaki S et al. Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 220–4.
57. Neppe VM. Carbamazepine as adjunctive treatment in nonepileptic chronic inpatients with EEG temporal lobe abnormalities. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 326–31.
58. Dose M, Apelt S, Emrich HM. Carbamazepine as an adjunct of antipsychotic therapy. *Psychiatry Res* 1987; 22: 303–10.
59. Nachshoni T, Levin Y, Levy A et al. A double-blind trial of carbamazepine in negative symptom schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 22–6.