

SCHIZOFRENIE A DROGOVÉ ZÁVISLOSTI

MUDr. Michal Maršálek, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

Podle výsledků epidemiologických studií je pravděpodobnost zneužívání drog u pacientů se schizofrenií třikrát vyšší než u osob bez psychického onemocnění. Abúzus návykových látek zhoršuje pozitivní příznaky schizofrenie, agresivitu, sebevražednost, zvyšuje počet relapsů a rehospitalizací, působí nespolehlivost při léčbě. Především abúzus kanabinoidů, amfetaminů, kokainu a alkoholu působí u nemocných se schizofrenií psychotogenně. Studie účinnosti antipsychotik 1. generace v léčbě závislosti na návykových látkách přináší smíšené výsledky. Naopak některá antipsychotika 2. generace se zdají být v léčbě slibná.

Klíčová slova: schizofrenie, závislost na návykových látkách, epidemiologie, antipsychotika.

SCHIZOPHRENIA AND SUBSTANCE USE DISORDERS

Epidemiological studies found that patients with schizophrenia are 3 times more likely to have substance use disorders than persons without mental illness. Substance abuse in schizophrenia increased positive symptoms, aggressivity, suicidality, number of relapses and rehospitalisations, and poorer treatment compliance. In particular, cannabis, amphetamine, cocaine and alcohol has been reported to be with psychotogenic effect in schizophrenia. To date, the efficacy of the first generation antipsychotics in the treatment of substance abuse have been mixed. On the contrary, certain second generation antipsychotics seem to be particularly promising.

Key words: schizophrenia, substance abuse disorders, epidemiology, antipsychotics.

Psychiat. pro Praxi 2008; 9(6): 269–272

Epidemiologie zneužívání návykových látek u schizofrenie

Zneužívání návykových látek znamená v léčbě nemocných se schizofrenií závažnou komplikaci. Na tento problém se při komplexní léčbě psychóz poměrně málo myslí, přestože se abúzus návykových látek vyskytuje v průběhu schizofrenie velmi často, nemocní se schizofrenií k němu mají větší sklon a prognóza psychózy je při abúzu významně horší. Podle různých epidemiologických studií kolísá zneužívání návykových látek u pacientů se schizofrenií mezi 40–70 % (22) a kouření u 58–90 % nemocných (18). Pro srovnání: ve zdravé populaci kouří přibližně 28–30 % osob. Již při hodnocení prvních epizod schizofrenie byl nalezen dvakrát vyšší výskyt zneužívání drog nebo alkoholu ve skupině s psychózou než ve zdravé kontrolní skupině (23 % vs. 12 %, resp. 14 % vs. 7 %) (11). Podobné výsledky byly zjištěny opakovaně (20) (obrázek 1). Drogy přitom z 88 % tvořil kanabis. V retrospektivních studiích se zjišťuje, že abúzus drog obecně urychluje nástup schizofrenního onemocnění (51) a vede k častějším relapsům a hospitalizacím (18). U floridního onemocnění některé studie nepotvrzují vztah zneužívání návykových látek k pozitivním nebo negativním příznakům schizofrenie (13). Podle jiných výzkumů však abúzus alkoholu urychluje rozvoj pozitivních schizofrenních příznaků (23). Negativní příznaky alkohol neovlivňuje (23), nebo je může přechodně zmírnit (18, 19), což je z hlediska rozvoje závislosti nebezpečné. Stimulancia a kokain průběh psychózy zhoršují, častý abúzus kokainu a kanabisu přechodně vyvolá pozitivní příznaky i u osob bez akutní psychózy (13). Zneužívání drog má velmi nepříznivý vliv také na spolupráci při léčbě základního onemocnění. V dlouhodobé studii pacienti se schizofrenií spolu-

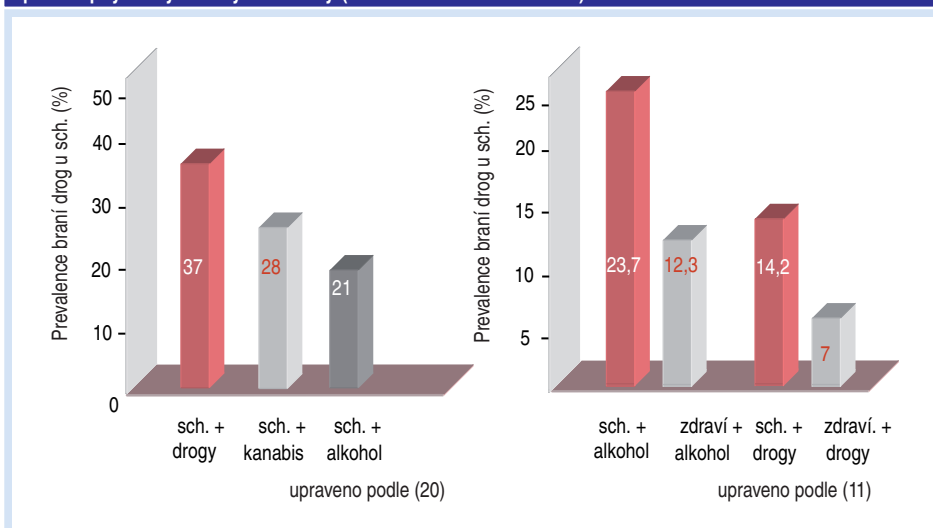
pracovali při farmakoterapii osmkrát méně často, pokud brali nějaké drogy, než když je nebrali (40). Zneužívání alkoholu a jiných látek vedlo v několika studiích při první epizodě schizofrenie k horší odpovědi na antipsychotika (8, 20). Abúzus drog také vedl třikrát častěji při základní diagnóze schizofrenie k agresivnímu jednání (48), naopak vliv na sebevražedné jednání nebyl donedávna výzkumem doložen (19). V loňském roce však byly zveřejněny výsledky desetileté prospektivní studie sebevražednosti u schizofrenie (n = 3470). V konečném logistickém regresním modelu byly zjištěny 4 významné prediktory sebevraždy: mužské pohlaví, abúzus drog, sebevražedný pokus v anamnéze a kratší trvání nemoci (30). Zneužívání návykových látek významně zvyšuje náklady na léčbu vlivem významně častějších hospitalizací (5). V průřezové studii byly zjištěny významně vyšší náklady na farmakoterapii

(12). Vyšší nemocnost při abúzu přitom souvisí s nespolehlivostí, častějšími infekcemi nebo se sociálními problémy (22).

Pohlavní rozdíly v abúzu návykových látek u schizofrenie

Onemocnění schizofrenií samo o sobě způsobuje větší psychickou újmu u mužů než u žen. Schizofrenie se u nich manifestuje v mladším věku než u žen, dříve dojde k první psychiatrické hospitalizaci, horší je premorbidní výkonnost a nachází se také víc mozkových abnormit (16, 29) a negativních schizofrenních příznaků (16, 29). U žen naopak způsobuje větší škody než u mužů zneužívání návykových látek. Následky procesualního onemocnění jsou však podstatně závažnější než následky abúzu návykových látek. Proto při vyhodnocení parametrů začátku a průběhu onemocnění schizofrenií, hospitalizace a celková

Obrázek 1. (vlevo) První epizoda psychózy a návykové látky (dvouletá studie – n = 262), (vpravo) první epizoda psychózy a návykové látky (dvouletá studie – n = 232)



výkonnost se jeví stejná u mužů se schizofrenií, kteří nemají s návykovým pitím problém jako u žen se schizofrenií a abúzem návykových látek (16).

Mechanismy komorbidity abúzu návykových látek a schizofrenie

Na vysoké komorbiditě závislosti na návykových látkách se podílí genetická vulnerabilita, nežádoucí účinky antipsychotické léčby, negativní schizofrenní příznaky a psychosociální faktory. Zvažují se tři možná vysvětlení vztahu abúzu nebo závislosti na návykových látkách a rozvoje schizofrenie.

- 1) Nemocný si sám „léčí“ pomocí drogy buď potíže způsobené schizofrenií (např. negativní příznaky), nebo nežádoucí účinky farmakoterapie (např. útlum, neuroleptiky indukovanou dysforii nebo akutní extrapyramidové příznaky) (23, 18).
- 2) Zneužívání drog je primární a prostřednictvím chronické aktivace mezolimbických dopaminergních drah u citlivých jedinců vyvolá schizofrenii (9). Tento názor podporují dlouhodobé epidemiologické studie z Holandska, Švédska, Izraele a Nového Zélandu (53), které prokázaly významnou vazbu mezi zneužíváním kanabису v dětství a pozdějším výskytem schizofrenie nebo jiné psychózy, který byl proti kontrolám dvakrát vyšší.
- 3) Zneužívání drog je primárním příznakem schizofrenie, kdy psychóza působí dysfunkci především oblasti prefrontální event. temporální kůry, hipokampu a nc. accumbens. Narušení okruhu odměny vede k vyššímu riziku potřeby drogy (26, 18, 19). Narušením inhibiční hipokampální projekce do nc. accumbens dojde ke snížení dopaminem zprostředkované inhibiční kontroly nad vyplavením dopaminu. Schizofrenie sama tedy vyvolává neurální změny, měnící motivaci pacienta podobně jako při chronickém zneužívání drog. Tento názor podporuje zjištění, že alkohol a schizofrenie vyvolávají při vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) podobné morfologické změny korové šedé hmoty v oblastech prefrontální kůry a lobus temporalis anterior superior (35) (obrázek 2). Tyto změny byly největší při komorbiditě psychózy a zneužívání alkoholu. Přestože celoživotní požívání alkoholu bylo v komorbidní skupině pětkrát nižší než ve skupině nepychotických závislých osob, morfologické změny byly v komorbidní skupině větší.

Tabulka 1. Cílové příznaky léčby syndromu závislosti a schizofrenie

SY. ZÁVISLOSTI	SCHIZOFRENIE
bažení po droze	pozitivní sy.
abúzus drogy	negativní sy.
syndrom z vysazení	kognitivní změny
kognitivní změny	deprese
deprese	hostilita/agresivita
hostilita/agresivita	

Hlavní návykové drogy indukující psychózu u schizofrenie

Hlavním rizikem abúzu návykových látek je kromě zhoršení spolupráce při léčbě také zhoršování psychotického onemocnění. Mezi drogy s nejvyšším rizikem indukce psychózy patří kokain, amfetaminy, kanabis a alkohol, vliv má intenzita a trvání abúzu, věk začátku abúzu a genetické vlivy (50). Nejprozkoumanější je patrně vliv kanabису. Schizofrenie má vyšší denzitu kanabinoidových receptorů v dorzolaterálním prefrontálním kortexu a v předním cingulu. I bez abúzu kanabinoidů je v plazmě a mozkomíšním moku osob se schizofrenií zvýšena hladina endokanabinoidů. Genetické studie ukazují na asociace některých genů pro kódování kanabinoidových receptorů a schizofrenie. Weiser a Noy (53) proto uvažují o patologii systému, která paralelně zvyšuje riziko abúzu kanabinoidů i riziko schizofrenie. Zvláštní postavení má vzhledem k nejčastějšímu zneužívání u osob se schizofrenií tabák. Nikotin v něm obsažený dokonce lepší některé abnormity u schizofrenie:

- 1) deficit inhibičního gatingu P-50 evokované odpovědi na opakované sluchové podněty (1),
- 2) deficit plynulých sledovacích očních pohybů (39).

Deficit vizuospaciální provozní paměti u pacientů se schizofrenií a závislosti na tabáku i u kuřáků bez psychózy. S abstinencí nastává zlepšení poruch paměti, ale jen u kuřáků bez psychózy. Nežádoucí somatické i psychické účinky pochopitelně u všech kuřáků převažují. Prospektivní hodnocení 14 000 adolescentů sledovaných po 4–16 let zjistilo, že kuřáci víc než 10 cigaret denně bývají později významně častěji hospitalizováni pro schizofrenii (54). Jsou možné obě interpretace – nikotin zvyšuje riziko manifestace schizofrenie, nebo naopak osoby s abnormitami ve-

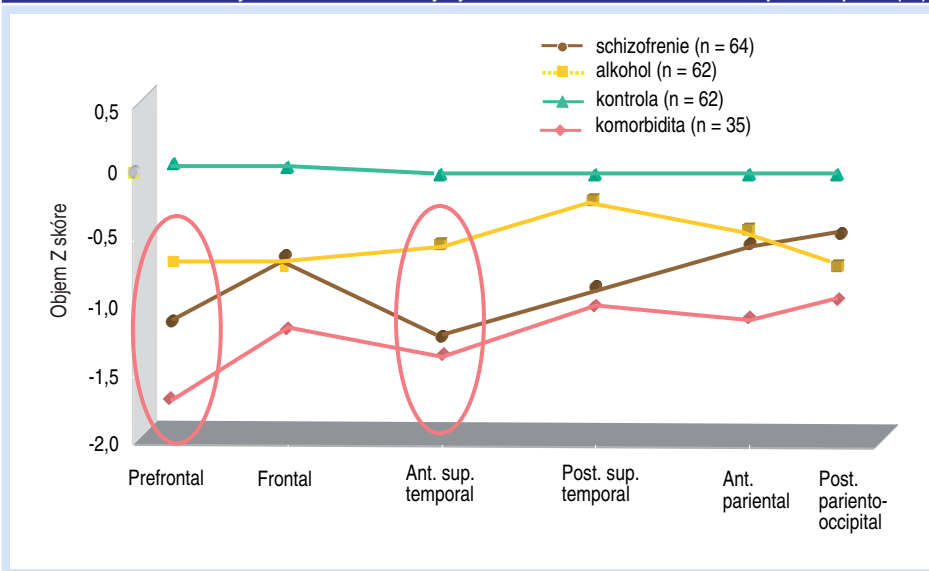
doucími v budoucnu k rozvoji schizofrenie mají větší pohotovost ke kouření.

Význam antipsychotik 1. a 2. generace v léčbě abúzu návykových látek u schizofrenie

Současná léčba schizofrenie a závislosti nebo zneužívání návykových látek je velmi obtížná. Kromě speciálních léčebných režimů se zkoumá využití společné léčby schizofrenie a drogové závislosti pomocí antipsychotik. Článek podává přehled dosavadního výzkumu a nezabývá se jinými farmakogenními postupy, doporučenými v léčbě čisté závislosti a odkazuje zde na příslušnou literaturu. Tyto postupy se pochopitelně dají využít v léčbě závislosti kombinované se schizofrenií stejně jako v léčbě závislosti bez schizofrenie.

Příznaky, na které se zaměřuje léčba schizofrenie a syndromu závislosti, jsou částečně rozdílné a částečně velmi podobné (tabulka 1). Antipsychotika první generace se podle dosavadních zpráv z otevřených pokusů zdají být v léčbě závislosti málo účinná, dokonce patrně stav zhoršují. U zvířat chronické podávání haloperidolu zesiluje efekty kokainu (patrně up-regulací postsynaptických dopaminových D2 receptorů při chronické postsynaptické lékové bloádě). Řada autorů předpokládá zhoršení nebo indukci závislosti vlivem 1. generace antipsychotik. Upozorňuje se na zvýšené kouření po zahájení léčby haloperidolem, které by nemělo souviset jen se snahou pacienta zmírnit nežádoucí účinky léčby (37). Předběžné studie a kazuistiky naopak někdy popisují terapeutickou účinnost antipsychotik 2. generace. Clozapin redukoval abúzus alkoholu a kanabису (14, 19) a v jedné kazuistice snížil bažení po kokainu (55). Přesvědčivé důkazy, podložené kontrolovanými studiemi, však zatím chybí. Přesto je slibné zjištění, že nemocní se schizofrenií nebo schizofrenií s psychózou se závislosti na různých drogách,

Obrázek 2. Podobné změny kortikální šedé hmoty vyvolané alkoholem a schizofrenií. Upraveno podle (35)



kteří začali na začátku studie abstinentovat, měli ve 2. roce otevřeného sledování významně méně relapsů abúzu drog, pokud v prvním půl roce abstinence užívali clozapin a ne jiné antipsychotikum (10).

a) Komorbidita schizofrenie se závislostí na kokainu

Nejvíce prací se zabývá závislostí na kokainu. **Risperidon** v otevřené pilotní studii snížil bažení a redukoval relapsy onemocnění při závislosti na kokainu (46). V retrospektivní studii u skupiny nemocných se schizofrenií došlo při abúzu alkoholu a kokainu k významně častější abstinenci po **clozapinu** než po risperidonu. Podobně **olanzapin** v kazuistikách snižoval u nemocných se schizofrenií bažení po kokainu i jeho zneužívání (31, 52, 33). Ve skupině pacientů se schizofrenií, schizoafektivní psychózou, bipolární poruchou a velkou depresí v kombinaci s abúzem kokainu nebo amfetaminů po převodu z antipsychotik 1. generace na quetiapin docházelo ke zlepšení psychózy i bažení po droze (7). Dvě placebem kontrolované studie s risperidone (46) a s olanzapinem (27) však nezjistily redukcí zneužívání kokainu ani menší bažení po něm. Také v zaslepené srovnávací studii kontrolované placebem nebyla prokázána větší účinnost olanzapinu, valproátu nebo kombinace koenzymu Q10 s L-carnitinem než účinnost placeba (42). Poslední tři studie ale probíhaly u vzorku nemocných s kokainovou závislostí bez schizofrenie. Je proto možné, že výsledky nepříznivě ovlivnilo špatné snášení nežádoucích účinků antipsychotik u nepsychotických pacientů. Studie s depotním risperidone proběhly pouze u čisté závislosti na kokainu bez komorbiditě se schizofrenií a účinnost nebyla při dvojité slepém hodnocení v žádném parametru závislosti lepší než na placebo (32). Naopak se u závislých osob po risperidonu často objevovala deprese a příbytek na váze, což ukazuje na podstatné rozdíly ve využití antipsychotik u čisté závislosti a při komorbiditě s psychózou. V otevřené srovnávací studii (44) u nemocných se schizofrenií a závislostí na kokainu redukoval brání kokainu po půl roce významně více atypický risperidon depot než klasický zuclopentixol depot. Při dvoutýdenním dvojité slepém srovnání risperidonu a olanzapinu v léčbě zneužívání kokainu nebo marihuany u osob se schizofrenií byl jen naznačen nevýznamný trend k větší redukcí brání kokainu u olanzapinu, stejně jako nižší bažení po marihaně na olanzapinu, ale nálezy marihuany v moči byly na risperidonu i olanzapinu stejně časté (2). Přímé srovnání léčby kokainové závislosti antipsychotikem 2. generace olanzapinem s antipsychotikem 1. generace haloperidolem (47) zjistilo vyšší účinnost olanzapinu. V šestitýdenní dvojité slepé srovnávací pilotní studii olanzapin proti haloperidolu významně víc snižoval bažení po droze a vykazoval méně pozitivních

toxikologických nálezů v moči. V prospektivní paralelní randomizované studii (45) naopak překvapivě haloperidol snižoval významně víc než olanzapin u nemocných se schizofrenií bažení po kokainu. Autoři sami zdůrazňují, že výsledek nemusí být reprezentativní, protože soubor tvořilo jen 24 osob. Významné snížení brání kokainu a bažení po něm bylo zjištěno v otevřené pilotní studii u osob se schizofrenií léčených **aripiprazolem** (6). Jak je z přehledu patrné, výsledky dosavadního výzkumu jsou nejednoznačné. Tak vyznívá i první metaanalýza Cochrane revue, hodnotící léčbu antipsychotiky při komorbiditě schizofrenie a kokainové závislosti (3). V 7 malých kontrolovaných studiích s risperidone, olanzapinem nebo haloperidolem nebylo nikdy antipsychotikum účinnější než placebo. Ve 4 studiích měla risperidonová skupina méně vyřazení než placebová. Studie s olanzapinem a haloperidolem měly pro hodnocení příliš malé vzorky.

b) Komorbidita schizofrenie se závislostí na psychostimulanciích

Ověřování vlivu antipsychotik u jiných závislostí je méně časté a výsledky jsou zatím negativní. **Risperidon** v pilotní otevřené studii (38) u 11 osob bez schizofrenie závislých na metamfetaminu neovlivnil brání drogy. V placebem kontrolované studii byl metylfenidát významně účinnější než **aripiprazol** v redukcí injekční aplikace amfetaminu u amfetaminové závislosti bez onemocnění schizofrenií (49).

c) Komorbidita schizofrenie se závislostí na opiátech

V otevřeném sledování osob schizofrenního spektra se závislostí na heroinu bylo častěji dosaženo plné i parciální remise abúzu ve skupině užívající **olanzapin** proti skupině léčené antipsychotiky 1. generace (17). Studie v této oblasti jsou zatím ojedinělé a neumožňují obecnější závěry.

d) Komorbidita schizofrenie se závislostí na alkoholu a kanabinoidech

Méně úspěšná jsou antipsychotika v léčbě alkoholové závislosti. **Olanzapin** nebyl u alkoholové závislosti bez komorbiditě se schizofrenií po 12 týdnech v dvojité slepé studii účinnější než placebo (21). **Quetiapin** byl v dvojité slepé studii účinnější než placebo v redukcí počtu dnů pití a chuti na alkohol, ale jen u alkoholizmu typu B (28). V malé otevřené studii souboru schizofrenního spektra a různých závislostí docházelo po quetiapinu k redukcí počtu napití alkoholu a aplikace kanabinoidů (41). **Amisulpirid** naopak v kontrolované studii u alkoholové závislosti bez schizofrenie vedl častěji než placebo k bažení po alkoholu a k porušení abstinence (34). Redukce bažení po alkoholu byla zjištěna u všech osob se závislostí bez schizofrenie při podávání **aripiprazolu** (36), dvojité

slepá placebem kontrolovaná multicentrická studie však nenašla lepší efekt než po placebo (4). Testování účinnosti antipsychotik u alkoholové závislosti může být komplikováno rezistencí u některých genetických podskupin. Olanzapin snižoval např. bažení po alkoholu jen u nemocných homozygotních nebo heterozygotních pro opakování 7 nebo víc alel receptoru D4 (25). Výsledky studií proto mohou být silně ovlivněny skladbou sledovaných souborů.

e) Komorbidita schizofrenie se závislostí na tabáku

V desetitýdenním porovnání efektu antipsychotik 1. generace proti 2. generaci (clozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon) u kuřáků se schizofrenií došlo signifikantně častěji k přerušení kouření po **antipsychotických 2. generace** (55,6 % vs. 22,2 %) (15). **Olanzapin** v malé dávce snižoval u kuřáků bez schizofrenie provokované bažení (24). V jiné studii u osob bez psychózy redukoval syndrom z vysazení tabáku a snižoval pocit potřeby kouřit (43). Léčba při komorbiditě schizofrenie se závislostí na tabáku bude nepochybně podstatně obtížnější.

Podle předběžných závěrů se zdá, že antipsychotika 1. generace bažení i závislost na různých návykových látkách nezlepšují, spíše zhoršují, zatímco některá antipsychotika 2. generace (clozapin, risperidon, olanzapin) potíže zmírňují. Závěry ale nejsou dosud dostatečně ověřeny a jedná se z hlediska závislosti o podání off-label. Jistě by jejich využití bylo nevhodné v léčbě čistých závislostí, kde se při zvýšené citlivosti dopaminového systému nepřiměřeně riskuje provokace především extrapyramidových syndromů. U schizofrenie, kde je aplikace antipsychotik nezbytná k léčbě psychózy, by ale bylo možné využít i jejich anticravingového působení. Konečné rozhodnutí o významu 2. generace antipsychotik v léčbě abúzu a závislosti na drogách bude vyžadovat další cílený výzkum.

Závěr

Při onemocnění schizofrenií je zneužívání návykových látek velmi časté a způsobuje horší průběh schizofrenie, farmakorezistenci a špatnou spolupráci při léčbě. Problémy mohou vznikat i nevhodnou interakcí drogy se základní farmakoterapií. Některé výzkumy naznačují, že zvýšená pohotovost zneužívání drogy by mohla vyplývat z podstaty schizofrenního onemocnění. Podle předběžných výsledků antipsychotika 1. generace abúzus drog a závislost nezlepšují, spíše posilují. Některá antipsychotika 2. generace patrně snižují bažení po droze a redukují její užívání. To nemá být podnětem k nasazování antipsychotik v léčbě čistých drogových závislostí. Protože však nemocní se schizofrenií antipsychotika užívají k léčbě základního onemocnění, lze jejich potenciálního „anticravingového“ působení v praxi využít. Psychiatr

by tedy měl v případě komorbidit schizofrenie a drogové závislosti dát přednost v základní léčbě antipsychotikům 2. generace před 1. generací (zatím nejspíš risperidon, olanzapin nebo clozapin), s vědomím, že potvrzení jejich účinnosti u závislosti bude vyžadovat další cílený výzkum. Léčba komorbidit schizofrenie a závislosti navíc bude vyžadovat speciální režim,

psychoterapeutické postupy a využití farmakologických prostředků, běžných při léčbě čistých závislostí bez schizofrenie.

Text, doplněný o novější údaje, vychází z přednášky Schizofrenie a návykové látky, přednesené na 49. česko-slovenské psychofarmakologické konferenci v Lázních Jeseník, 10.–14. 1. 2007.

MUDr. Michal Maršálek, CSc.
Psychiatrická léčebna Bohnice
Ústavní 91, 181 02 Praha 8
e-mail: marsalek@plbohnice.cz

Literatura

- Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1993; 150: 1856–1861.
- Akerele E, Levin FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing individuals with schizophrenia. *Am J Addict*. 2007; 16: 260–268.
- Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18; (3): CD006306.
- Anton RF, Kranzler H, Breder C, Marcus RN, Carson WH, Han J. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28: 5–12.
- Bartels SJ, Teague GB, Drake RE, Clark RE, Bush PW, Noordsy DL. Substance abuse in schizophrenia: service utilization and costs. *J Nerv Ment Dis*. 1993; 181: 227–232.
- Beresford TP, Clapp L, Martin B, Wiberg JL, Alfors J, Beresford HF. Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005; 25: 363–366.
- Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord*. 2002; 4: 406–411.
- Bowers MB Jr, Mazure CM, Nelson JC, Jatlow PI. Psychotogenic drug use and neuroleptic response. *Schizophr Bull*. 1990; 16: 81–85.
- Brady KT, Sinha R. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1483–1493.
- Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull*. 2006; 32: 637–643.
- Buhler B, Hambrecht M, Löffler W, an der Heiden W, Hafner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse: a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res*. 2002 Apr 1; 54: 243–251.
- Dickey B, Normand SL, Norton EC, Azeni H, Fisher W, Altaffer F. Managing the care of schizophrenia. Lessons from a 4-year Massachusetts Medicaid study. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53: 945–952.
- Drake R, Brunette M. In: Galanter M (ed) Recent developments in alcoholism: The consequences of alcoholism. New York, NY: Plenum Press; 1998: 285–299.
- Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2000; 26: 441–449.
- George TP, Ziedonis DM, Feingold A, Pepper WT, Satterburg CA, Winkel J, Rounsaville BJ, Kosten TR. Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 1835–1842.
- Gearon JS, Bellack AS. Sex differences in illness presentation, course, and level of functioning in substance-abusing schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2000 May 25; 43: 65–70.
- Gerra G, Di Petta G, D'Amore A, Iannotta P, Bardicchia F, Falorni F, Coacci A, Strepparola G, Campione G, Lucchini A, Vedda G, Serio G, Manzato E, Antonioni M, Bertacca S, Moi G, Zaimovic A. Combination of olanzapine with opioid-agonists in the treatment of heroin-addicted patients affected by comorbid schizophrenia spectrum disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30: 127–135.
- Green AI, Salomon MS, Brenner MJ, Rawlins K. Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2002; 1: 129–139.
- Green AI, Canuso CM, Brenner MJ, Wojcik JD. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2003; 26: 115–139.
- Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, Clark WS; HGDH Research Group. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res*. 2004 Feb 1; 66: 125–35.
- Guardia J, Segura L, Gonzalvo B, Iglesias L, Roncero C, Cardús M, Casas M. A double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in the treatment of alcohol-dependence disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004; 28: 736–745.
- Gupta S, Hendricks S, Kenkel AM, Bhatia SC, Haffke EA. Relapse in schizophrenia: is there a relationship to substance abuse? *Schizophr Res*. 1996; 20: 153–156.
- Hambrecht M, Hafner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1996 1; 40: 1155–1163.
- Hutchison KE, Rutter MC, Niaura R, Swift RM, Pickworth WB, Sobik L. Olanzapine attenuates cue-elicited craving for tobacco. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 175: 407–413.
- Hutchison KE, Ray L, Sandman E, Rutter M-C, Peters A, Davidson D, Swift R. The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31: 1310–1317.
- Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 15; 50: 71–83.
- Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Sparkman T, O'Brien CP. A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2003 5; 70: 265–273.
- Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Whittingham T, Macfadden W, Dackis C, Tirado C, Oslin DW, Sparkman T, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27: 344–351.
- Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000; 401: 3–38.

- Limosin F, Loze JY, Philippe A, Casadebaig F, Rouillon F. Ten-year prospective follow-up study of the mortality by suicide in schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2007; 94: 23–28.
- Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Subst Abuse Treat*. 2001; 21: 217–221.
- Loebel T, Angarita GA, Pachas GN, Huang KL, Lee SH, Nino J, Logvinenko T, Culhane MA, Evins AE. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting risperidone in cocaine-dependent men. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 480–486.
- Longo LP. Olanzapine for cocaine craving and relapse prevention in 2 patients. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 595–596.
- Marra D, Warot D, Berlin I, Hissard E, Notides C, Tilikete S, Payan C, Lépine JP, Dally S, Aubin HJ. Amisulpride does not prevent relapse in primary alcohol dependence: results of a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002; 26: 1545–1552.
- Mathalon DH, Pfefferbaum A, Lim KO, Rosenbloom MJ, Sullivan EV. Compounded brain volume deficits in schizophrenia-alcoholism comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 245–252.
- Martinotti G, Di Nicola M, Janiri L. Efficacy and safety of aripiprazole in alcohol dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007; 33: 393–401.
- McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995; 119: 124–126.
- Meredith CW, Jaffe C, Yanasak E, Cherrier M, Saxon AJ. An open-label pilot study of risperidone in the treatment of methamphetamine dependence. *J Psychoactive Drugs*. 2007; 39: 167–172.
- Olincy A, Ross RG, Young DA, Roath M, Freedman R. Improvement in smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 18: 175–185.
- Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel BJ. Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 1996; 47: 853–858.
- Potvin S, Stip E, Lipp O, Elie R, Mancini-Marié A, Demers MF, Roy MA, Bouchard RH, Gendron A. Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 1277–1285.
- Reid MS, Casadonte P, Baker S, Sanfilippo M, Braunstein D, Hitzemann R, Montgomery A, Majewska D, Robinson J, Rotrosen J. A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence. *Addiction*. 2005 Mar; 100 Suppl 1: 43–57.
- Rohsenow DJ, Tidey JW, Miranda R, McGeary JE, Swift RM, Hutchison KE, Sirota AD, Monti PM. Olanzapine reduces urge to smoke and nicotine withdrawal symptoms in community smokers. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2008; 16: 215–222.
- Rubio G, Martínez I, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, López-Muñoz F, Alamo C. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry*. 2006; 51: 531–539.
- Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, Mann SC, Cornish J, O'Brien C, Caroff SN. Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. *J Nerv Ment Dis*. 2005; 193: 379–386.
- Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. *Can J Psychiatry*. 2002; 47: 671–675.
- Smelson DA, Ziedonis D, Williams J, Losonczy MF, Williams J, Steinberg ML, Kaune M. The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 9–12.
- Swanson JW, Holzer CE 3rd, Ganju VK, Jono RT. Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Hosp Community Psychiatry*. 1990; 41: 761–770.
- Tiihonen J, Kuoppasalmi K, Föhr J, Tuomola P, Kuikanmäki O, Vormaa H, Sokero P, Haukka J, Meriläinen E. A comparison of aripiprazole, methylphenidate, and placebo for amphetamine dependence. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 160–162.
- Thirithalli J, Benegal V. Psychosis among substance users. *Curr Opin Psychiatry*. 2006; 19: 239–245.
- Tsuang MT, Simpson JC, Kronfol Z. Subtypes of drug abuse with psychosis. Demographic characteristics, clinical features, and family history. *Arch Gen Psychiatry*. 1982; 39: 141–147.
- Tsuang J, Marder SR, Han A, Hsieh W. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and cocaine abuse. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 1180–1181.
- Weiser M, Noy S. Interpreting the association between cannabis use and increased risk for schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005; 7: 81–85.
- Weiser M, Reichenberg A, Grotto I, Yasvitzky R, Rabinowitz J, Lubin G, Nahon D, Knobler HY, Davidson M. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1219–1223.
- Yovell Y, Opler LA. Clozapine reverses cocaine craving in a treatment-resistant mentally ill chemical abuser: a case report and a hypothesis. *J Nerv Ment Dis*. 1994; 182: 591–592.