

Antipsychotiques: mode d'emploi

Mylène Valiquette-Lavigne
Marie-Ève Prayal-Pratte
Catherine Lavigueur

M.D. psychiatres, Hôpital Honoré-Mercier
15 Juin 2010

Objectifs

- I. Revoir les indications des antipsychotiques en cas d'agitation, chez le patient en delirium et chez celui souffrant de démence
- II. Réviser la présentation et le traitement du syndrome métabolique chez les patients sous antipsychotiques
- III. Réviser les indications des antipsychotiques dans le traitement des troubles de l'humeur et de la personnalité

Vignette 1

Mr. G.Tombeiz

Mr. G. Tombez

- Mr G. a 71 ans, il habite un logement au sein d'une résidence pour p.a. autonomes avec son épouse.
- Il vient d'être admis de l'urgence en raison d'une DEG & perte d'autonomie depuis 2 sem. Se plaint de brûlure mictionnelle.
- E/P & investigations sont sans particularité sauf pour une infection urinaire dont l'antibiothérapie est débutée.

Mr. G. Tombez

- Vous êtes de garde à l'étage et recevez un appel du nursing en soirée à son sujet;
 - Mr G. est agité;
 - Il tient des propos incohérents & est désorienté;
 - Ses signes vitaux sont normaux

⇒ IMP: delirium

Mr. G. Tombez

Vous souhaitez prescrire une médication d'urgence en cas d'agitation/agressivité; parmi les options suivantes, quelle est celle que vous choisissez? (PRN)

- Haldol 5 mg + Benadryl 25 mg PO/IM q 4h
- Haldol 2mg + Ativan 0.5mg PO/IM q 4h
- Loxapac 25 mg PO/IM q 6h
- Risperdal 0.5-1 mg PO q 4-6h
- Zyprexa zydis 5 mg PO q 4h

PRN en cas d'agitation

- Pourquoi?
 - ↓ risque de complications liées à l'agitation
 - Diminue l'usage des contentions
 - Aide à procéder aux investigations/soins
- Effet thérapeutique à court terme davantage sédatif qu'antipsychotique

PRN en cas d'agitation

- 1) Antipsychotique seul
 - À faible dose chez un patient en delirium : rarement associé à symptômes extra-pyramidaux
 - Effet sédatif:
Haloperidol < Risperidone < Loxapine, Olanzapine, Risperidone, Quetiapine
- 2) Combinaison antipsychotique + benzodiazépine
 - Effet calmant rapide
 - Benzo pourrait agir comme prophylaxie des symptômes extra-pyramidaux
 - Combo classique *Haldol 5 + Ativan 2* sécuritaire & efficace pour ↓ agitation psychotique chez l'adulte en bonne santé
 - Attention à l'effet additif de certaines combinaisons (sursédation, hypoTA) Ex: Loxapac + benzo ; Zyprexa + benzo
 - Attention à l'agitation paradoxale (rare) / confusion 2aire à benzo chez les patients âgés, déments ou cérébro-lésés

PRN en cas d'agitation

- 3) Benzodiazépine seul
 - Utile en certaines circonstances
ex: suspicion d'intox speed , sevrage ROH , agitation post-ictale
- 4) Combinaison antipsychotique + anticholinergique / antihistaminique
 - Effet sédatif utile avec diphenhydramine
 - Effet prophylactique sur les symptômes extra-pyramidaux
 - Utile chez l'adulte en bonne santé avec agitation psychotique
 - Moins conseillé chez la personne âgée en delirium ou démence

PRN en cas d'agitation

Voies d'administration

1 ^{ère} génération	
Haloperidol	PO / liquide / IM / IV
Loxapine	PO / IM
2 ^e génération	
Olanzapine	PO / dissolution rapide (Zydis)
Risperidone	PO / dissolution rapide (Mtab)
Quetiapine	PO
Benzodiazépine	
Lorazepam	PO / sublingual / IM / IV

PRN en cas d'agitation

Tenir compte de la **charge anti-cholinergique** chez le patient en delirium

Faible à nulle	Haloperidol Quetiapine Risperidone
Modérée	Loxapine Olanzapine
Élevée	Benzotropine (Cogentin), Diphenhydramine, Procyclidine (Kemadrin)

PRN en cas d'agitation

■ Précautions

- Tenir compte de l'âge et la condition médicale
 - Opter pour doses + faibles, à intervalles rapprochés
- Surveiller SV
- Préciser motif du PRN: en cas d'agitation ou d'agressivité – ne pas donner si somnolent
- Prévoir un nombre de doses maximales en 24h
- Attention à l'acathésie 2^{aire} aux doses massives et répétées d'antipsychotiques (ex: Haldol 5 mg, Loxapac 50mg)

Mr. G. Tombez

RETOUR

Vous souhaitez prescrire une médication d'urgence en cas d'agitation; parmi les options suivantes, quelle est celle que vous choisissez?

- a) Haldol 5 mg + Benadryl 25 mg PO/IM PRN q 4h
- b) **Haldol 2mg + Ativan 0.5mg PO/IM q 4h PRN en cas d'agitation/agressivité (max 3 doses /24h)**
- c) Loxapac 25 mg PO/IM PRN q 6h
- d) **Risperdal 0.5-1 mg PO q 4h PRN en cas d'agitation/agressivité (max 3 mg/24h)**
- e) Zyprexa Zydis 5 mg PO PRN q 4h

Mr. G. Tombez

Le lendemain, vous notez qu'il a reçu 1 PRN d'haldol 2mg / Ativan 0.5mg au cours du dernier 24h. Il demeure délirieux.

Quelle est votre conduite?

- a) Augmenter le dosage du PRN actuel
- b) Débuter Haldol 1 mg BID régulier
- c) Débuter Haldol 1 mg BID régulier et Ativan 0.5 mg BID régulier
- d) Débuter Risperdal 0.5mg BID régulier

Antipsychotiques & delirium

Pourquoi un antipsychotique pour traiter le delirium?

- Hypothèse d'un déficit d'acétylcholine / hyperactivité dopaminergique
- ↓ durée & sévérité du delirium

Efficacité comparable	Haloperidol (<i>gold standard</i>)	0.5-1mg BID
	Olanzapine	2.5-5 mg HS
	Risperidone	0.5 mg BID
Peu étudiés	Typiques sauf Haloperidol / Aripiprazole / Quetiapine / Ziprazidone	
Sevrage ROH	Benzodiazépines	

Antipsychotiques & delirium

- Ajuster dose régulière en fonction des PRN requis durant le dernier 24h
- Lors de résolution du delirium, ne pas cesser brusquement
 - diminuer doses d'antipsychotiques graduellement sur quelques jours

Mr. G. Tombez

RETOUR

Le lendemain, vous notez qu'il a reçu
1 PRN d'haldol 2 mg / Ativan 0.5mg au
cours du dernier 24h. Il demeure délirieux.

Quelle est votre conduite?

- Augmenter le dosage du PRN actuel
- Débuter Haldol 1mg BID régulier**
- Débuter Haldol 1 mg BID régulier et Ativan 0.5 mg BID régulier
- Débuter Risperdal 0.5mg BID régulier**

Mr. G. Tombez

- M^r G obtient son congé médical 8 jours plus tard, son delirium est résolu et Mr. G ne reçoit plus d'antipsychotiques.
- Vous le revoyez 2 mois + tard avec l'épouse;
 - Mini-mental 17/30
 - Histoire collatérale: troubles cognitifs évoluant depuis 18 mois.
 - IMP: démence possible de type Alzheimer
 - PLAN: Débuter inhibiteur d'acétylcholinestérase, à optimiser lors d'une prochaine visite.

Mr. G. Tombez

- À la visite suivante, l'épouse vous supplie de prescrire « quelque chose » pour calmer votre patient car
 - Mr. G est souvent irritable
 - Il dort mal car il croit entendre les voisins faire du tapage la nuit volontairement pour le déranger

Mr. G. Tombez

- **Quelle est votre principale inquiétude face à la prescription d'antipsychotiques dans ce contexte?**
 - a) risque d'AVC
 - b) risque d'aggraver les troubles cognitifs
 - c) risque de chutes liées à hypotension
 - d) risque de prolongation de l'intervalle QTc

Antipsychotiques & démence

- ↑ morbidité (AVC) & mortalité jusqu'à 2-3 fois
 - Risque des atypiques \cong typiques
- *Étude Catie-AD (NEJM, 2006)*
- Effets adverses peuvent surpasser l'efficacité (modérée) des atypiques chez les patients souffrant d'Alzheimer
 - Principaux effets adverses: aggravation des troubles cognitifs, sédation, hypotension, symptômes extra-pyramidaux

Antipsychotiques & démence

- Prescrire des antipsychotiques dans ce contexte nécessite;
 - Ssx psychotiques significatifs ± agitation/agressivité
 - Obtenir le consentement substitué
 - Cesser si inconvénients > bénéfices
- En 1^{ère} ligne des tr. comportements et sx psychotiques légers dans la démence:
 - inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Mr. G. Tombez

RETOUR

- Quelle est votre principale inquiétude face à la prescription d'antipsychotiques dans ce contexte?
 - a) risque d'AVC
 - b) risque d'aggraver les troubles cognitifs
 - c) risque de chutes 2aires à hypotension
 - d) risque de prolongation de l'intervalle QTc

Mr. G. Tombez

- 6 mois plus tard, vous revoyez M^r G.
 - Il a un meilleur sommeil et est moins irritable
 - Il reçoit Risperidone 0.75mg BID
 - L'épouse décrit des épisodes où il est confus et il semble parfois halluciné visuellement
 - A l'examen, vous notez une démarche parkinsonienne
- Vous souhaitez obtenir l'avis d'un neurologue pour préciser le diagnostic :
 - ? Parkinson primaire ou secondaire
 - ? Démence à Corps de Lewy

Mr. G.Tombe

■ Quelle est votre conduite par rapport au Risperidone?

- a) Le diminuer
- b) Le cesser
- c) Le remplacer par le Zyprexa
- d) Le remplacer par le Seroquel

Mr. G.Tombe

RETOUR

■ Quelle est votre conduite par rapport au Risperidone?

- a) **Le diminuer**
- b) **Le cesser**
- c) Le remplacer par le Zyprexa
- d) **Le remplacer par le Seroquel**

Vignette 2

Mr. Al Luciné

Mr. AL Luciné

- Homme de 24 ans, célibataire, prestataire du BES, habite seul en appartement.
- Diagnostic de schizophrénie à l'âge de 18 ans.
- 2 hospitalisations en psychiatrie, stable depuis 4 ans. Quelques sx négatifs résiduels. Il a récemment déménagé et a uniquement un suivi avec son omnipraticien.
- Bonne santé physique
- Rx: Olanzapine 20 mg po qhs

Mr. AL Luciné

- À sa première rencontre avec son médecin de famille, il admet parfois ne pas prendre sa médication car il a pris 30 lbs et il se sent amorphe le matin.
- Il vous demande si un changement d'antipsychotique pourrait être envisagé

Mr. AL Luciné

- Vous:
 - a) Faites un bilan sanguin complet
 - b) Faites des recommandations pour perdre du poids et le référer à une diététicienne
 - c) Diminuez la dose
 - d) Changez l'antipsychotique pour un autre

Risques médicaux associés à la maladie mentale

- Schizophrénie:
 - Peut ↓ jusqu'à 20% l'espérance de vie
 - Principale cause de mortalité : maladie cardiovasculaire
 - ↑ prévalence du syndrome métabolique
 - Clinical antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)
 - Prévalence du syndrome métabolique: 42.7% des 689 pts évalués
 - 2x plus chez les hommes et 3x plus chez les femmes comparativement aux contrôles
- Trouble bipolaire:
 - ↑ de la prévalence du syndrome métabolique et des dyslipidémies, surtout chez les patients traités avec des antipsychotiques atypiques

Syndrome métabolique

- Définition: Présence de 3 facteurs ou plus
 - glycémie plasmatique à jeun $\geq 6,1$ mmol/L
 - pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg
 - triglycérides $\geq 1,7$ mmol/L
 - HDL $< 1,0$ mmol/L (homme) ou $< 1,3$ mmol/L (femme)
 - circonférence de la taille > 102 cm (homme) ou 88 cm (femme)
- Antipsychotiques de seconde génération ↑ significativement:
 - le poids
 - le risque de résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et le Db II
 - les dyslipidémies
 - Donc... le risque de développer un syndrome métabolique

Syndrome métabolique

- Mécanisme d'action:
 - Association entre l'affinité des antipsychotiques aux récepteurs histaminiques et cholinergiques et le gain de poids → problèmes métaboliques
 - Association possible entre la résistance à l'insuline indépendamment de l'adiposité
 - Certains antipsychotiques altèrent la fonction des transporteurs du glucose
 - Mécanismes exacts demeurent incertains...

Syndrome métabolique

Antipsychotiques	Augmentation du poids de base kg	Risque de diabète	Dyslipidémie
Clozapine	++++	+	+
Olanzapine	++++	+	+
Risperidone	+++	+/-	+/-
Quetiapine	+++	+/-	+/-
Aripiprazole	+/-	-	-
Ziprasidone	0	-	-
Chlorpromazine	++	ND	ND
Haloperidole	+	ND	ND
Fluphenazine	0	ND	ND

Syndrome métabolique

■ Monitoring:

- De base / avant d'initier un antipsychotique:
 - Facteurs de risques cardiovasculaires
 - Poids, IMC, circonférence de la taille
 - Pression artérielle
 - Glucose plasmatique à jeun
 - Profil lipidique
- À des intervalles réguliers selon la pertinence clinique

Syndrome métabolique

■ Protocole suggéré de surveillance des pts sous antipsychotiques atypiques: (ADA)

	Au départ	Après 4 sem.	Après 8 sem.	Après 12 sem.	Tous les 3 mois	Tous les ans	Tous les 2 ans
ANTCDs personnels/familiaux	x					x	
Poids (IMC)	x	x	x	x	x	x	x
Tour de taille	x					x	
Tension artérielle	x			x		x	
Glycémie à jeun	x			x		x	
Bilan lipidique à jeun	x			x			x

Syndrome métabolique

- Traitement:
 - Changements dans l'hygiène de vie (exercice, perte de poids, etc.)
 - Médication appropriée lorsque nécessaire:
 - Doit-on prescrire du Metformin d'emblée?
 - Baisser la dose:
 - Association possible entre les doses plasmatiques de Clozapine et d'Olanzapine et les complications métaboliques (effet dose-dépendent)
 - Intervention qui doit tenir compte de nombreux facteurs et qui doit être faite avec précaution
 - Changement d'antipsychotique pour un autre:
 - Risques vs bénéfices

Ziprasidone (Zeldox)

- Dosage suggéré:
 - 40 mg po BID, ajuster la dose au besoin jusqu'à 80 mg po BID
 - Doit être pris avec de la nourriture et à la même heure chaque jour si possible
- Effets secondaires:
 - Agitation
 - ↑ du QTc + que la plupart des autres antipsychotiques
 - Peu de gain de poids et de syndrome métabolique rapportés
- Efficacité:
 - Possiblement un peu moins efficace que d'autres atypiques (Olanzapine et risperidone)

Aripiprazole (Abilify)

- Dosage suggéré:
 - 10 à 15 mg po die = dose initiale jusqu'à une dose maximale de 30 mg po die
- Effets secondaires:
 - Acathésie, agitation, insomnie
 - Hypotension orthostatique en début de traitement
 - Peu de somnolence, de gain de poids et de syndrome métabolique associés
- Efficacité:
 - Possiblement moins efficace que Olanzapine mais – d'effets sec.
 - Efficacité possiblement = au risperidone avec – d'effets sec.

Palipéridone (Invega)

- Métabolite actif du risperidone
- Dosage:
 - 3 à 12 mg po qam: dose maximale = 12 mg
 - Comprimés a libération prolongée
- Effets secondaires:
 - Semblables au Risperidone
 - ↑ de la prolactine
- Efficacité:
 - Très peu d'études à date
 - Semble avoir la même efficacité que le risperidone

Typiques vs Atypiques?

- CULASS et CATIE, 2 vastes études récentes sur l'efficacité des antipsychotiques démontrent que:
 - Efficacité semblable pour les typiques et atypiques (excepté la clozapine)
- Le choix de l'antipsychotique est basé en grande partie sur les effets secondaires recherchés ou évités...

Surveillance

Risque relatif des antipsychotiques chez des patients ayant des problèmes cardiovasculaires, pulmonaires ou gastrointestinaux

	Prolongation du QTc	Hypotension Orthostatique	↑ Enzymes hépatiques	Anticholinergique	Dépression respiratoire
Chlorpromazine	0	++	++++ Contre-indiqué	++	++
Perphenazine	0	+		0	
Haloperidol	Dose élevée IV seulement	0	Presque 0	0	
Clozapine	0	+++	+++	+++	+++
Olanzapine	0	+	++	++	+
Quétiapine	0	++	+	0	?+
Risperidone	+	+	+	0	
Ziprasidone	++	0		0	
Aripiprazole	0	0		0	

Vignette 3

Madame Alex Zajer

Madame Alex Zajer

- Contexte : clinique sans RV
- 32 ans
- Dx MAB II probable
- Remis en question : TPL
- Abus d'alcool et d'amphétamines
- Rx : fluoxetine 40 mg die

Madame Alex Zajer

- X 1 semaine
- suite à échec amoureux et perte d'emploi
 - Irritabilité
 - Agitation
 - Anxiété avec attaques de panique
 - Sommeil fragile
 - Augmentation de la consommation de substances
 - Malaise intérieur
 - Idées suicidaires sans plan ni intention

Madame Alex Zajer

- Vous retenez comme DDX :
 - Épisode mixte (induit par la monothérapie avec l'antidépresseur)
 - Trouble de l'humeur secondaire à la consommation de substances
 - TPL en crise

Madame Alex Zajer

- Refuse psychothérapie
- Refuse désintoxication
- Désire Ativan
 - « Pour dormir »
 - « Pour me calmer »



Madame Alex Zajer

À cette étape, vous lui suggérez :

- a) de se trouver un autre MD
- b) quetiapine 25 mg, 1 à 2 co hs prn
- c) clonazepam 1 mg hs prn
- d) olanzapine 5 mg hs rég
- e) Rx si Virage seulement

Antipsychotiques et MAB

- MAB I - II
 - Manie aiguë - hypomanie
 - Sont suggérés en 1^{ère} ligne (monothérapie) :
 - Stabilisateur de l'humeur
 - Antipsychotiques atypiques
 - Olanzapine
 - Risperidone
 - Quetiapine
 - Ziprasidone
 - Aripiprazole

Antipsychotiques et MAB

- MAB I - II
 - Manie aiguë – hypomanie (suite)
 - Sont suggérés en 1^{ère} ligne (combinaison) :
 - Lithium ou divalproex + olanzapine, risperidone ou quetiapine
 - *** *L'efficacité des AA en manie aiguë ne varie pas en fonction de la présence ou de l'absence de sx psychotiques*

Antipsychotiques et MAB

- MAB I - II
 - Dépression bipolaire
 - Sont suggérés en 1^{ère} ligne (en monothérapie)
 - Stabilisateur de l'humeur
 - Quetiapine
 - Sont suggérés en 1^{ère} ligne (en combinaison) :
 - Olanzapine + ISRS (en particulier fluoxétine)
 - Stabilisateur de l'humeur + ISRS ou bupropion

Antipsychotiques et MAB

- MAB I
 - Maintien
 - Sont suggérés en 1^{ère} ligne (en monothérapie) :
 - Stabilisateur de l'humeur
 - Olanzapine
 - Sont suggérés en 2^e ligne (en monothérapie) :
 - Quetiapine
 - Ziprasidone
 - Risperidone
 - Aripiprazole

Antipsychotiques et dépression réfractaire (unipolaire)

- Guides de pratique pour stratégies d'↑
 - En 1^{ère} ligne :
 - *Lithium*
 - *Aripiprazole*
 - *Olanzapine*
 - Risperidone
 - En 2^e ligne :
 - Quetiapine
 - *Italique = meilleures preuves - de niveau 1*

Antipsychotiques et dépression réfractaire (unipolaire)

- Combinaisons utiles cliniquement
 - Mirtazapine – aripiprazole
 - Fluoxétine – olanzapine
 - Citalopram – risperidone (PA)
 - Bupropion – quetiapine
 - ...

Antipsychotiques et TPL

- 1^{ère} ligne = psychothérapie
- 1) Pour la **dysrégulation affective et l'impulsivité** :
 - 1^{ère} ligne = ISRS / venlafaxine (12 sem)
 - Si réponse insuffisante / rage, impulsivité
 - Ajout d'antipsychotique faible dose

Antipsychotiques et TPL

- 2) Pour les **sx cognitivo-perceptuels** :
 - Antipsychotique à faible dose, ex. :
 - ▷ Haloperidol 1-4 mg / jour
 - ▷ Olanzapine 2,5-10 mg / jour
 - ▷ Risperidone 1-4 mg / jour

Antipsychotiques et TPL

- Études les + concluantes = olanzapine et typiques
- 1 étude + avec aripiprazole
- 1 étude + ou - concluant avec risperidone
- En général, effets + sur
 - Dépression (+/-)
 - Anxiété
 - Idées paranoïdes
 - Rage et hostilité
 - Sensibilité interpersonnelle

Antipsychotiques et TPL

- Avantages :
 - Continuum TPL-MAB
 - Effet rapide
 - Alternative BZD
- Mais ...
 - Tx symptomatique
 - Risque de manquer de rigueur
 - ≠ alternative psychothérapie
 - Coûts – place des typiques – consentement éclairé
 - ≠ indication officielle (off label) – consentement éclairé

Autres utilisations non officielles (off-label)

- Troubles anxieux
- Anorexie
- Abus de substances
- Hyperactivité / troubles de comportement
- Retard mental
- ...

Madame Alex Zajer

À cette étape, vous lui suggérez :

- a) de se trouver un autre MD
- b) **quetiapine 25 mg, 1 à 2 co hs prn**
- c) clonazepam 1 mg hs prn
- d) **olanzapine 5 mg hs rég**
- e) **Rx si Virage seulement**

Conclusions

- Antipsychotiques atypiques : molécules utiles et polyvalentes
- Attention au syndrome métabolique
- Ne pas oublier la place des typiques
- Importance du consentement éclairé (ou substitué)
- Nouvelles molécules prometteuses

Indic FDA	SCZ	Manie aiguë	Épisode mixte	MAB maintien	Dép bipolaire	Dép Uni appoint	Dép uni (mono rx)
OLZ	√	√	√	√	√ (avec fluox)		
QUET	√	√		√	√		√ (si échec ATD)
QUET XR	√	√		√	√		
RISP	√	√	√				
ZIPRA	√	√	√				
ARIP	√	√	√	√		√	
PALI	√						

Références

- Battaglia, J. Pharmacological Management of Acute Agitation. *Drugs* 2005; 65(9): 1207-1222.
- Boly, M.-J. & Mallet, L. Comment évaluer la charge anticholinergique? *Pharmactuel*, vol. 41, suppl.1, sept. 2008, pp 32-36.
- Inouye, SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 354:1157, March 16, 2006
- Markowitz, D. & Narasimhan, M. Delirium and Antipsychotics: A systematic Review of Epidemiology and Somatic Treatment Options. *Psychiatry*, 2008, pp 29-35.
- Schneider, S. & al. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 355:1525, Oct 12, 2006.
- Fenton WS, Chavez MR. Medication-Induced Weight Gain and Dyslipidemia in Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163(10):1637-1704
- Foussias G, Remington G. Antipsychotics and Schizophrenia: From Efficacy and Effectiveness to Clinical Decision-Making. *Can J Psychiatry* 2010;55(3): 117-124
- Miller LF. Management of Atypical Antipsychotic Drug-Induced Weight Gain: Focus on Metformin. *Pharmacotherapy* 2009;29(6):725-735
- Short DD, Hawley JM, McCarthy MF. Management of Schizophrenia with Medical Disorders: Cardiovascular, Pulmonary and Gastrointestinal. *Psychiatr Clin N Am* 2009; 32:759-773
- Yatham LN et al. CANMAT : update 2009. *Bipolar Disorders* 2009; 11:225-255

Références

- Abraham PF, Calabrese, JR. Evidence-based pharmacologic treatment of borderline personality disorder : A shift from SSRIs to anticonvulsants and atypical antipsychotics ?. *Journal of Affective Disorders*, 111 (2008), 21-30.
- Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Efficacy and Tolerability of Pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder. *CNS Drugs*, 2008, 22 (8), 671-692.
- Lam RW et al. CANMAT clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal of affective disorders*, 117 (2009), S28-S43.
- Papakostas GI. Managing Partial Response or Nonresponse - Switching, Augmentation, and Combination Strategies for Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*, 2008; 70 (suppl 6) : 16-25.
- Shafiq SS, Shahveisi B. Olanzapine versus Haloperidol in the Management of Borderline Personality Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30 (1), 2010.
