

DERLEME

Şizofreni Tedavisinde Akut Dönem ve Sürdürüm Döneminde İlaç Tedavisi

Pharmacotherapy of Schizophrenia in Acute and Maintenance Phase

Umut KIRLI¹ , Köksal ALPTEKİN^{2,3} 

¹Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinir Bilimleri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Şizofreni genel toplumda en sık yeti yitimine neden olan bozukluklardan birisidir. Bu nedenle şizofrenide en az yan etkiye neden olan etkin tedavi yaklaşımlarının kanıta dayalı olarak derlenmesi önemlidir. Bu yazıda şizofreninin ilk psikotik dönemi, önceden şizofreni tanısı konmuş kişilerde alevlenme dönemleri ve sürdürüm dönemi için tedavi önerileri

tartışılacaktır. Konu üzerine Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu ve diğer ulusal ve uluslararası güncel rehberlerde yer alan öneriler derlenecek ve pratik önerilerde bulunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, psikotik bozukluklar, ilaç tedavisi

ABSTRACT

Schizophrenia is one of the leading disorders causing impairment in society. Therefore, it is crucial to review evidence-based treatment approaches which are both effective and causing minimum side effects. In this paper, treatment recommendations for first episode schizophrenia, patients in acute phase with a history of multiple episodes, and patients in the maintenance phase will be discussed in

light of the Psychiatric Association of Turkey Guideline for Treatment of Schizophrenia, other recent national and international guidelines as well as expert consensus reports in the literature. Finally, practical considerations will be suggested.

Keyword: Schizophrenia, psychotic disorders, drug therapy

Cite this article as: Kırılı U, Alptekin K. Şizofreni Tedavisinde Akut Dönem ve Sürdürüm Döneminde İlaç Tedavisi. Arch Neuropsychiatry 2021;58:(Ek 1): 17-23.

GİRİŞ

Türkiye’de yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre genel toplumda şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı %1 civarındadır (1, 2). Bu oran psikotik belirtilerin görüldüğü tüm psikiyatrik bozukluklarla birlikte %2,5’leri bulmaktadır (2). Bu hastaların yaklaşık olarak yarısı, yani erişkin nüfusun yaklaşık %1’i psikotik belirtiler nedeniyle sürekli sağlık hizmeti kullanıcısı durumundadır (1, 3). Sağlık Bakanlığı verilerine göre şizofreni ve benzeri psikotik bozukluklar toplumda yeti yitimine yol açan hastalıklar arasında 9. sırada yer almaktadır (4). Bu veriler şizofreni ve benzeri psikotik bozuklukların etkin tedavisinin önemine işaret etmektedir.

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda psikotik bozukluklar için evreleme modeli önerilmektedir. Bu modele göre hastalık süreci hastalığın özgül olmayan belirtilerinin görüldüğü dönem, hastalık için yüksek riskli dönem, ilk psikotik atak dönemi, tanı konulmuş kişilerde psikotik alevlenmelerin görüldüğü ya da belirtilerin kalıcılık gösterdiği dönem ve tedaviye dirençli dönemlerden oluşmaktadır (5). Bu derlemede şizofreninin ilk psikotik atak dönemi, önceden tanısı konulmuş hastalardaki alevlenme dönemleri ve sürdürüm dönemindeki farmakoterapi ile ilgili güncel veriler, ilgili bilimsel rehberlerin ışığında tartışılacaktır.

YÖNTEM

Bu derleme için 01.01.2004–22.07.2020 tarihleri arasında Türkçe ve İngilizce dillerinde yayınlanmış makaleler Google Akademik ve

PubMed arama motorları kullanılarak tarandı. Taramada “schizophrenia guidelines”, “schizophrenia psychopharmacology” anahtar kelimeleri kullanıldı. Araştırmaların içerikleri incelenerek şizofreninin akut ve idame dönem farmakolojik tedavisi için önerilerde bulunan rehberler ve konu üzerine yazılan uzman fikir birliği raporları değerlendirmeye alındı. Ayrıca bu makalelerin kaynakçalarında yer alan yayınlar da gözden geçirildi. Herhangi bir dışlama ölçütü uygulanmadı. Son olarak da Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu 2. Baskı ve Amerikan Psikiyatri Birliği’nin 2019’da ön sürüm olarak yayınladığı Şizofreni Tedavi Rehberi’nde yer alan öneriler derlemeye eklendi. Derlemenin kapsamında yer alan rehberler tarih sırasına göre Tablo 1’de gösterilmiştir. Derlemede bu rehberlerle birlikte bilimsel kaynaklarda yer alan uzman görüşlerine ve uzman fikir birliği raporlarına da yer verildi.

Akut Dönemde Tedavi

Temel İlkeler

Tedaviye Başlamadan Önce

Antipsikotik tedaviye başlamadan önce mümkünse nörolojik muayeneyi de içeren bir fizik muayene yapılmalıdır. Beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi, tansiyon, nabız, ekstrapiramidal sistem (EPS) bakışı yapılmalıdır. Bu muayene bulguları ilaç seçiminde önemlidir. Uygun koşullarda laboratuvar testleri de istenmelidir. Laboratuvar testleri hemogram, elektrolitler, açlık kan şekeri, lipid profili, karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyon

Tablo 1. Derlemenin kapsamında yer alan rehberler

Rehber	Tarih
RANZCP (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists – Avustralya ve Yeni Zelanda Kraliyet Psikiyatri Birliği) Şizofreni ve İlişkili Bozukluklar Klinik Uygulama Rehberi	2005
Kanada Psikiyatri Birliği Şizofreni Tedavisi için Klinik Rehber	2005
PORT (the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team-Şizofreni Hastalarının İzlem Sonuçlarının Araştırılması Grubu) Tedavi Önerileri	2009
Katalan Sağlık Teknolojileri ve Araştırmaları Grubu Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar için Klinik Rehber	2009
Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu	2010
Singapur Sağlık Bakanlığı Şizofrenide Klinik Uygulama Rehberi	2011
Britanya Psikofarmakoloji Birliği Şizofreninin Farmakolojik Tedavisi İçin Önerileri	2011
Harvard Güney Kıyı Programı Psikofarmakoloji Algoritması Projesi	2013
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network – İskoçya Enstitüler Arası Rehber Ağı) Şizofreni Yönetimi Rehberi	2013
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence – İngiltere Ulusal Sağlık Enstitüsü) Yetişkinlerde Psikoz ve Şizofreni Tedavi Rehberi	2014
Danimarka İlaç Dairesi Yetişkin Hastalarda Şizofreni Tedavisi ve Karmaşık Ruh Sağlığı Gereksinimlerinin Karşlanması için Ulusal Rehber	2015
Dünya Biyolojik Psikiyatri Birliği Şizofrenide Biyolojik Tedavi Rehberi	2009, 2012 (gözden geçirilmiş sürüm), 2017 (kısa sürüm)
Kanada Çocuk ve Gençlerde Şizofreni ve İlişkili Bozukluklar Tedavi Rehberi	2017
Kanada Yetişkinlerde Şizofreni ve İlişkili Bozukluklar Tedavi Rehberi	2017
RAISE (the Recovery After an Initial Schizophrenia Episode – İlk Şizofreni Dönemi Sonrası İyileşme Projesi)	2018
Polonya Psikiyatri Derneği Şizofrenide Negatif Belirtiler için Tedavi Önerileri	2019
Amerikan Psikiyatri Birliği Şizofreni Tedavi Rehberi	2004, 2019 (ön sürüm)

testleri ve EKG'yi (özellikle QT ölçümü) içermelidir. Acil durumlarda klozapin dışındaki antipsikotikler laboratuvar testleri sonuçlanmadan önce başlanabilir (6).

Geleneksel olarak antipsikotikler birinci kuşak antipsikotikler (BKAP) ve ikinci kuşak antipsikotikler (İKAP) olarak sınıflandırılmaktadır. Bununla birlikte son yayınlarda bu sınıflandırmanın geçerliliğinin düşük olduğunu bildirilmekte, her ilacın kendi farmakolojik etki mekanizmaları ile sınıflandırılması görüşü öne çıkmaktadır (7). Buna göre de D2 antagonist etkili antipsikotikler, serotonin dopamin antagonist etkili antipsikotikler, dopamin sistemi dengeleyicileri şeklinde sınıflandırılabilirler.

Antipsikotiklerin kombine kullanımı klinik uygulamada yaygın olmakla birlikte (8), bu uygulamaların etkinlikleri üzerine kanıt yetersizdir (9-11). Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu'nda birçok başka rehberle uyumlu olarak tek antipsikotikle tedavi önerilmiş, antipsikotiklerin kombine kullanımının dirençli hastalarla ya da zorunlu durumlardaki geçici uygulamalarla sınırlı tutulmasının önemini vurgulamıştır (12).

Özel Hasta Gruplarında Tedavi

Şizofreni hastalarının %70'inde pozitif belirtiler antipsikotik kullanımı ile tolere edilebilir bir seviyeye kadar geriletebilmektedir (13). Akut dönemdeki pozitif belirtileri azaltma yönünden klozapin dışındaki antipsikotiklerin arasındaki farkların etki büyüklükleri (effect size) küçüktür. Ayrıca klozapin dışındaki antipsikotiklerin bu dönemde birbirlerine üstünlükleri tutarlı bir biçimde gösterilememiştir (7, 14). Negatif belirtilerin antipsikotiklerle tedavi başarısı, pozitif belirtilere göre daha düşüktür. Yeni çalışmalar psikotik belirtilere yeni kuşak ilaçlarla yapılacak hızlı müdahalenin negatif belirtilerden kaynaklı yeti yitimini azaltabileceğini bildirmektedir (15). Ancak henüz negatif belirtilere etkili olan bir ilaç bulunmamaktadır (16, 17).

Özkıyım riski olan şizofreni hastalarında, klozapinin özkıyım girişimlerini azalttığı bazı randomize klinik çalışmalarda gösterilmiştir (18). Bu hastalarda klozapin bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır. Amerikan Psikiyatri Birliği diğer ilaçları kullanmasına rağmen agresyon riski belirgin olan hastalarda klozapine geçilmesini önermektedir (14).

Psikomotor ajitasyon durumunda mutlaka ayırıcı tanı yapılmalı ve nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır. Örneğin akatizinin ayırımı, bu durumu tarif etmekte zorlanan hastalarda zor olabilir. Akatiziyeye bağlı psikomotor ajitasyon varlığında lorazepamın iyi bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmektedir (19). Yine şizofreni hastalarında psikostimulan madde kullanımı ya da alkol/benzodiazepin çekilmesi psikomotor ajitasyona neden olabilir (20). Psikomotor ajitasyonun psikotik belirtilerle ilişkili olduğu anlaşılırsa (örneğin emir veren ya da yönlendiren sesler ya da paranoid uğraşlar ile ilişkili korku) tedavide antipsikotikler ya da antipsikotik-benzodiazepin kombinasyonları kullanılabilir (21). Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu'nda tedavinin başında oral tedaviye uyum göstermeyen ya da psikomotor ajitasyonun hızlıca kontrol edilmesi gereken durumlarda intramusküler tedavilere başvurulması önerilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ajan haloperidoldür. 5-10 mg/lık enjeksiyonlar gereği durumunda birkaç saatte bir tekrarlanabilir. Bunun yanında günlük intramusküler haloperidol dozunun 40 mg üzerine çıkılmaması önerilmektedir. Yine olanzapinin enjeksiyon formu da 10 mg dozunda bu amaçla kullanılabilir. Intramusküler olanzapin kullanımında da günlük 20 mg/lık dozun aşılmaması önerilmiştir (12). Zyklopentiksol asetat (*acuphase*) da intramusküler yoldan 24-72 saatte bir uygulanabilir. Uzun etkili olması nedeniyle şiddetli olgularda tercih edilebilir. Zyklopentiksol asetat ile tedavide toplam doz 400 mg'ı aşmamalı, iki hafta içerisinde dört uygulamadan fazlası yapılmamalıdır. İki haftadan uzun süreli tedavinin gerektiği durumlarda depo formuna ya da oral formuna geçilebilir. Yaygın uygulamaya rağmen zyklopentiksol asetat ile birlikte intramusküler antikolinergik uygulanması rehberlerde önerilmemekte,

hatta bu uygulamanın yan etkileri arttırılabileceği belirtilmektedir (22). Intramusküler klorpromazin kullanımına ise şiddetli postüral hipotansiyon, aritmi ve epilepsi eşliğinin düşmesi gibi önemli yan etkiler gözlemlenerek karar verilmeli ve mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (22).

İlk Psikotik Atak Döneminin Tedavisi

Tedaviye Başlamadan Önce

İlk psikotik atak dönemi, tedaviden yararlanma şansının yüksek olduğu bir dönemdir. Ayrıca bu dönemdeki uygulamaların bireylerin gelecekteki tedavi uyumlarına önemli bir etkisinin olacağı bilinmektedir. Bu dönemde tedaviye başlanmadan önce ayırıcı tanının çok dikkatli yapılması gereklidir. Ayırıcı tanıda psikotik özellikli duygudurum bozuklukları ve madde kullanımı ya da genel tıbbi duruma ikincil psikotik bozukluklar mutlaka akılda tutulmalıdır (12).

Hangi İlaç?

İlk psikotik atak dönemindeki hastalar, antipsikotiklerin EPS yan etkilerine çok duyarlıdır. Ortaya çıkabilecek bu yan etkiler hasta ve yakınlarının endişelerinin artması ve tedavi uyumlarının bozulmasına neden olabilir. Ayrıca EPS yan etkilerinin gelişmesi ikincil negatif belirtilerin artmasına, bilişsel yetilerin bozulmasına, akatiziye, kötü prognoza ve depresyona yol açabilmektedir. Bu nedenle mümkün olduğunca EPS yan etki riski düşük antipsikotikler seçilmeli ve EPS yan etkileri dikkatle ele alınmalıdır (14). Öte yandan ilk psikotik atak dönemindeki hastalar metabolik yan etkilere de daha duyarlıdır (23). Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu ilk psikotik atak dönemi hastalarında İKAP'ların, BKAP'lara tercih edilmesini önermektedir. BKAP'ların ise parenteral tedaviye gereksinim duyan ve taşkınlık/şiddet gösteren hastaların tedavisinde kullanımı tavsiye edilmektedir (12). Benzer şekilde farklı rehberler ve uzman fikir birliği raporları da İKAP'ların bu dönemde öncelikli tercihini tavsiye etmektedir (24-31). Bununla birlikte bir rehber de ilk psikotik atak döneminde İKAP ve BKAP'lar arasında etkinlik açısından fark olmadığını, iki grup ilacın farklı fakat eşit önemdeki yan etkilerle ilişkili olduğunu bildirmiştir (32). Daha yakın tarihli birçok rehber ise herhangi bir grup ilacı tavsiye sırasında öne almamıştır. Bu rehberlerde hasta ve hasta yakınıyla birlikte ortak karar vermenin önemi vurgulanmıştır (14, 33-38). Son çıkan rehberlerin çoğu ilk psikotik atak dönemindeki hastalarda tedaviye olanzapin ve klozapin dışındaki bir antipsikotik ile başlanmasını önermektedir (39). Sonuç olarak ilk psikotik atak dönemi hastalarında olanzapin ve klozapin dışındaki İKAP'ları öncelikli düşünmek daha uygundur.

Hangi Doz?

İlk psikotik atak dönemindeki hastaların, kronik hastalar ile karşılaştırıldığında daha düşük dozda antipsikotik tedaviden yarar görmesi mümkündür (14). Bu dönem için genel olarak rehberler, etkin

ve yan etkinin görülmediği en düşük dozda antipsikotik kullanımını önermektedir. PORT (the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team-Şizofreni Hastalarının İzlem Sonuçlarının Araştırılması Grubu) bu dönemdeki hastalarda ketiyapın dışındaki antipsikotiklerin önerilen doz aralığının alt yarısındaki dozlarda kullanımını önermektedir. Örneğin risperidona 1-3 mg doz aralığında, aripiprazole 10 mg dozunda başlanması önerilmiştir. Ketiyapında ise günlük 500-600 mg dozlarına kadar titrasyon gerekebileceği belirtilmiştir (39). Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu'nda da benzer önerilerde bulunulmuştur. Bu rehberde yer alan antipsikotik doz önerileri Tablo 2'de gösterilmiştir (12). Üç rehber 300-1000 mg aralığında klorpromazin eşdeğeri doz (24, 35, 40), iki rehber 300-500 mg aralığında klorpromazin eşdeğeri doz (32, 39), bir rehber ise daha düşük dozlarda (75-300 mg klorpromazin eş değeri) antipsikotik kullanımı önermektedir (25).

Ne Zaman İlaç Değişimi?

Şizofreninin akut dönemindeki hastaların yaklaşık dörtte üçünde üç hafta içinde tedaviye yanıt alındığı bilinmektedir. Hastaların belirti şiddetinde ilk iki hafta içinde dörtte birlik bir azalma olmadığı takdirde ilerleyen iki haftada istenen sonuca ulaşma olasılığının düşük olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu ayaktan hastalarda hedeflenen doza ulaşıldıktan sonra üç hafta beklenmesini, yatarak tedavi gören hastalarda ise yanıt görülme durumuyla 2. haftanın sonunda başka bir antipsikotik ilaca geçilmesini önermektedir (12). Birçok rehber ve uzman fikir birliği raporu bu önerilere benzer şekilde bir aylık bekleme süresinin yeterli olduğunu (29, 33, 34), hatta bazı rehberler iki haftanın bile yeterli olabileceğini belirtmektedir (38, 41). Bazı rehberlerde ise başka bir antipsikotiğe geçiş için 4-6 hafta gibi daha uzun bekleme süreleri önerilmektedir (30, 32, 35, 37). Kısmi yanıt durumunda ise başka bir antipsikotiğe geçiş öncesi 4-12 hafta aralığında bekleme süresi tavsiye edilmektedir (28, 29). Sonuç olarak ortalama iki hafta, yanıt için bize yeterli ipucu verebilir. Ancak en önemli sorunlardan biri yanıtın nasıl değerlendirileceğidir. Hastanın pozitif belirtilerini, yaşam biçimini, kendine bakımını ve çevresiyle kurduğu ilişki özelliklerini değerlendirerek, başlangıç oranla yaklaşık %25'ten daha fazla bir iyileşmenin olması kullanılan antipsikotik ilacın yararlı olduğuna karar vermek için uygundur. Bu karar Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) veya Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) puanlarındaki düşüş oranına göre de verilebilir.

Diğer Müdahaleler ve Elektrokonvülsif Tedavi (EKT)

İlk psikotik atak dönemi, hastaların ve yakınlarının hastalığı kabullenmesi ve tedavi ekibi ile işbirliği yapması ile ilişkili sorunların en sık görüldüğü dönemdir. Hasta ve yakınlarına yönelik ayrıntılı psikoeğitim, farmakoterapinin başarısı için olmazsa olmaz koşullardandır. Ailelerin

Tablo 2. Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu'nda yer alan antipsikotik başlangıcı için doz önerileri

	Doz aralığı	Başlangıç dozu		Yaşlı
		Tıbbi sorunu olmayan	İlk psikotik dönem	
Amisülpirid	200-1200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Aripiprazol	15-30 mg	15 mg	10 mg	10 mg
Haloperidol	5-20 mg	10 mg	5 mg	2 mg
Ketiyapin	300-900 mg	50 mg	50 mg	25 mg
Klozapin	300-900 mg	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg
Olanzapin	10-30 mg	15 mg	10 mg	5 mg
Paliperidon	3-12 mg	6 mg	3 mg	3 mg
Risperidon	2-8 mg	2 mg	1 mg	0,5 mg
Sertindol	4-20 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Zuklopentiksol	25-150 mg	25 mg	10 mg	10 mg

tedavi sürecine katılımı, hastaların alkol ve madde kullanımlarının sonlandırılması, hastaların sosyal ilişkilerinin geliştirilmesi ve mümkün olan en kısa sürede çalışma hayatında yer almalarının sağlanmasının tedavi başarısına önemli katkıları olduğu gösterilmiştir (42). Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu ilk psikotik atak döneminde EKT uygulamasının katatoni ve hastanın kendisine-başkasına zarar verme riski bulunan durumlarla sınırlı tutulmasını önermektedir. Bu öneride bu dönemdeki hastalarda EKT'nin tedavi uyumunu olumsuz etkileme riski ve etkinlik ile ilgili kanıtların yetersizliğinin göz önüne alındığı belirtilmiştir (12).

Önceden Şizofreni Tanısı Konulmuş Kişilerde Alevlenme Dönemlerinde Tedavi

Tedaviye Başlamadan Önce

Dünya Biyolojik Psikiyatri Birliği tarafından akut psikotik alevlenme dönemi tedavisinin temel hedefleri: (i) Alevlenmenin şiddetinin mümkün olduğunca kısa sürede azaltılarak hastaların ve yakınlarının zarar görmelerinin engellenmesi (ii) Hastaların en kısa sürede işlevselliğini geri kazanmalarının sağlanması olarak belirlenmiştir (43).

Alevlenme döneminde tedaviye başlamadan önce alevlenmenin nedeni araştırılmalıdır. İlaç uyumsuzluğu, madde kullanımı, yoğun psikolojik stres, organik nedenler vb. gibi etkenler gözden geçirilmelidir. İlaç kesilmişse bu kararın hasta tarafından tek başına mı, hekimle birlikte mi alındığı incelenmelidir. İlaç uyumsuzluğu varsa nedenleri anlaşılmalı çalışılmalıdır (12). Bazı rehberler ve uzman fikir birliği raporları ilaç uyumsuzluğu durumunda uzun etkili antipsikotik formlarının kullanımını önermektedir (28, 40).

Hangi İlaç?

Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu ilk psikotik atak dönemi tedavi önerilerinden farklı olarak, önceden şizofreni tanısı konulmuş hastalarda İKAP ve BKAP'lar arasında öncelik sırası belirtmemektedir (12). Bununla birlikte günümüzde İKAP'ların öncelikli kullanılması gerektiğini bildiren birçok rehber ve uzman fikir birliği raporu bulunmaktadır (24, 25, 31, 32, 41, 44). İlaç seçiminde hastaların yan etki açısından risk faktörleri, tıbbi geçmişleri, geçmişteki kullanılan ilaçlara verilen yanıtlar ve hasta ile hasta yakınlarının tercihi göz önüne alınmalıdır (14, 33, 36, 37, 45).

Hastalar Nasıl İzlenmeli?

Alevlenme ilaç kısmen de olsa kullanılmakta iken ortaya çıkmışsa, Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu ilk olarak kullanılmakta olan ilacın dozunu doz aralığının üst sınırına doğru artırılmasını önermektedir. Yine hastanın ya da yakınlarının zarar görme riski varsa intramusküler tedavilere hızlıca başvurulması önerilmiştir. Bir haftalık tedavi sonunda alevlenmenin kontrol edilmekte olduğuna yönelik bir işaret görülmemişse, başka bir antipsikotik ilaca, öncelikli olarak farklı bir İKAP'a geçmek daha uygundur. Başka bir antipsikotik ilaca geçerken ilk antipsikotik ilacın reseptör özelliklerine göre geçiş yapmak gereklidir. Başka ilaca geçiş sürecinde, genellikle ilk kullanılan antipsikotik ilacı aynı dozda kullanıp 2-4 hafta sonra doz azaltmaya gitmek daha uygundur.

Alevlenme, hastanın kararı ya da hekim önerisiyle ilaç kesildikten sonra ortaya çıkmışsa, Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu basamaklı bir yaklaşım önermektedir.

İlk basamakta seçilen antipsikotik 2-3 hafta uygulanması, kısmi yanıt alındığı durumlarda 2-3 hafta daha beklenmesi önerilmiştir. EPS belirtileri, sedasyon gibi yan etkiler varsa ilacın doz aralığının alt sınırına doğru azaltılması, EPS yan etkileri doz azaltılması ile gerilemiyorsa antikolinergik bir ilacın eklenmesi önerilmiştir. EPS belirtileri hastanın yaşam kalitesini ciddi bir şekilde etkiliyorsa ya da hastada amenore, galaktore gelişmişse tedavide uygun bir İKAP'a geçiş tavsiye edilmektedir (12, 14).

İkinci basamakta, ilk basamakta kullanılmakta olan ilacın dozunun artırılıp iki hafta daha beklenmesi önerilmektedir. Yüksek dozda toplam 4 hafta kullanıma rağmen yanıt alınmamışsa antipsikotik değişimi tavsiye edilmektedir. İlaç değişimi öncesi bekleme süresi genel olarak rehberlerde en az dört hafta olarak belirtilmektedir (24, 38, 41). İlaç değişiminde yeni ilacın ilk ilaçtan farklı bir alt gruptan seçilmesi önerilmektedir. Yine bu aşamada klozapinin, uygun hastalar için bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (12).

Üçüncü basamakta seçilecek antipsikotik, ilk iki basamakta kullanılan antipsikotikler göz önüne alınarak belirlenmelidir. Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu ilk iki antipsikotik BKAP ise üçüncü ilacın İKAP'lardan seçilmesini; ilk iki ilaç İKAP ise üçüncü ilacın başka bir alt gruptan İKAP ya da BKAP'lardan seçilmesini önermektedir. Klozapinin bu basamakta güçlü bir seçenek olduğu belirtilmiştir (12).

Sürdürüm Dönemi Tedavisi

Tedaviye Başlamadan Önce

Dünya Biyolojik Psikiyatri Birliği ve Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından şizofreninin sürdürüm tedavisinde temel hedefler; belirtilerin düzelmesinin (remisyon) korunması, hastaların yaşam kalitelerinin artırılması ve yinelenmelerin önlenmesi olarak belirlenmiştir (14, 43). Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu da bu dönemde tedavi hedeflerini dört başlıkta ele almaktadır: (i) Hastalık belirtilerinin ortadan kaldırılması (ii) Tedavinin yan etkilerinin yok edilmesi (iii) Hastalığın birey, aile ve toplum üzerinde oluşturduğu yüklerin azaltılması (iv) Hastanın yaşam kalitesinin artırılması (46).

Düzelme (Remisyon) ve İyileşme (Recovery) Kavramları

Şizofrenide sürdürüm tedavisi planlanırken düzelme (remisyon) ve iyileşme (recovery) kavramlarının göz önüne alınması gereklidir. Düzelme, PANSS, BPRS ya da Pozitif - Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçekleri (SANS, SAPS) kullanılarak yapılan değerlendirmelerde, sekiz belirti kümesine, altı ay boyunca, hafif ve altı şiddette puanlar verilmesi olarak tanımlanmıştır. Bu sekiz belirti kümesi; sanırlar, olağandışı düşünce içeriği, varsanırlar, düşünce dağınıklığı, manyerizm ve anormal vücut duruşu, duygulanımda küntleşme, pasif/kayıtsız biçimde kendini toplumdan çekme ve konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybıdır (47). Bu ölçütte psikotik belirtiler ile birlikte işlevsellikle ilişkili değerlendirmeler de yer almaktadır (48).

İyileşme ise Lieberman ve arkadaşları (49) tarafından belirtilerin iyileşmesi (takip eden iki yılda BPRS'de pozitif ve negatif belirtilerde 4 veya altında puan verilmesi), mesleki işlevselliğin iyi olması, bağımsız yaşayabilme ve yakın ilişkiler kurabilme olarak tanımlanmıştır. Düzelme ve iyileşme kavramları üzerine tam bir fikir birliğine varılamamakla birlikte, güncel tanımlamaların çoğu belirtilerin kontrol altında tutulması kadar sosyal, mesleki ve kişiler arası ilişkilerin iyi olmasını da kapsamaktadır (50).

İzlem Süreci

Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu, tedavisi uyumlu giden hastalar için dört haftada bir, uzun etkili antipsikotik kullanan hastalar için 2-4 haftada bir, klozapin kullanan hastalar için ilk 16 hafta haftada bir, sonrasında dört haftada bir, stresli yaşam olaylarının varlığında ise gerektiğinde her gün değerlendirme önermektedir. Hastaların izlemlerinde pozitif belirtiler ile birlikte negatif belirtiler, anksiyete-duygudurum belirtileri ve bilişsel belirtiler de değerlendirilmelidir. Kılavuzun akış şemasında post-psikotik depresyon varlığında antidepresan eklenmesi, madde kötüye kullanımı varlığında uygun yolla tedavisi yer almaktadır. Bu dönemde hastaların sosyal, eğitimle ilgili ve mesleki alanlarda mümkün olduğunca hızlı bir şekilde yeniden uyumlandırılmaları önemlidir (14, 42, 46).

Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu, sürdürüm döneminde hastanın tedaviye uyum sağlamaması durumunda öncelikle yan etkilerin

değerlendirilmesini önermektedir. Enerji ve motivasyon kaybı, sersemlik hissi, çok uyuma, kasların katı olması ve titremesi, huzursuzluk hissi, oturmakta zorlanma ve hareket etme ihtiyacı, görme bulanıklığı, ağız kuruluğu ve siyalore, bellek-konsantrasyon problemleri, kabızlık, kilo alma, cinsel sorunlar, menstrüasyon problemleri, memelerde dolgunluk hissi, uykuya dalamama ya da sürdürümemesi gibi yan etkiler hastaların yaşam kalitelerini, işlevselliklerini ve uyumlarını bozucu etkiye neden olabilir. Eğer uyumu bozan yan etki dirençli akatizi veya parkinsonizm ise öncelikle ilaç dozunun düşürülmesi, eğer sorun bu yolla çözülmüyorsa bir İKAP'a geçilmesi önerilmiştir. Geç diskinezi varlığında ise klozapine geçilmesi önerilmektedir. Diğer yan etkilerde yarar-zarar analizi yapılarak başka bir İKAP'a geçiş önerilmiştir (46). Yeni yayımlanan Amerikan Psikiyatri Birliği Şizofreni Tedavi Rehberi'nin ön sürümünde, geçmiş sürümlerinden farklı olarak, orta-ağır şiddette geç diskinezi varlığında Veziküler Monoamin Taşıyıcısı 2 (VMAT2)'nin geri dönüşlü inhibitörü olan ilaçların (deutetrabenazin, tetrabenazin, valbenazin) kullanımı ilk sırada önerilmektedir (14). Bu ilaçlar henüz ülkemizde bulunmamakla birlikte deutetrabenazin ve tetrabenazin yurtdışından temini mümkün olan aktif ilaçlar listesinde yer almaktadırlar (51).

Hangi İlaç?

Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu, sürdürüm döneminde, akut evrede alevlenmenin kontrol edildiği ve hasta tarafından iyi uyum sağlanan ilacın kullanımını önermektedir. Kılavuzda İKAP'lar ve BKAP'lar arasında ise bir öncelik sırası belirtilmemesine karşın, günümüzde İKAP'ların tedavide öncelikle kullanılması gerektiği yaygın olarak kabul görmektedir (27, 41, 43, 52). Bazı rehberler de daha önce yarar görülen ilaç, yan etkiler, ilaç uyumu, ek fiziksel hastalıklar ve uzun dönemli tedavi planı göz önüne alınarak sürdürüm döneminde kullanılacak ilacın seçimini önermektedirler (14, 33, 34). Bir rehber ise sürdürüm tedavisinde amisülpirid, risperidon ve olanzapini öncelikle önermiş, klorpromazin ve diğer düşük potensli BKAP'ları ise alternatif tedavi olarak belirtmiştir (41). Yine sürdürüm tedavisinde uzun etkili antipsikotik kullanımını öncelikli öneren rehberler de bulunmaktadır (34, 37, 43). Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu sürdürüm tedavisi için belirlenen akış şemasında uzun etkili antipsikotikler, hastanın kesinlikle ağızdan ilaç kullanımını kabul etmediği durumda önerilmektedir (46). Hastalık içgörüsü ve tedavi işbirliği olmayan hastalarda, madde kullanımının eşlik ettiği hastalarda, saldırganlık veya özkiyim riski yüksek olan hastalarda uzun etkili antipsikotik ilaçlar ilk seçenek olarak kullanılmalıdır. Antipsikotiklerin uzun etkili formlarının tedavi uyumunun artırılması, daha kararlı plazma konsantrasyonlarının sağlanması, tedavi merkezi ile bağlantının güçlendirilmesi gibi avantajları bulunmaktadır. Dezavantajları ise beklenmedik anda ortaya çıkabilecek geç diskinezi, nöroleptik malign sendrom gibi yan etkilerle baş etme güçlükleri ve hastanın bağımsızlığını kaybetme endişesini hissetmesine neden olabilmektedir. Bununla birlikte tedavi başlangıcında hastayla tedavi seçeneklerini, türlerini, uygulanacak tedavilerin özelliklerini mutlaka paylaşmak ve hastayı tedavi sürecine katmak, belirtilerin düzelmesi ve iyileşme için çok önemlidir.

Hangi Doz?

Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu sürdürüm döneminde antipsikotiklerin mümkün olan en düşük dozda ve aralık verilmeden kullanımını önermektedir. Bu dozun genellikle 5-15 mg haloperidole eşdeğer dozlar olduğu belirtilmiştir (46). Diğer rehberlerde de 200-600 mg aralığında klorpromazine eşdeğer dozlar önerilmiştir (24, 38, 39, 41, 43, 52). Yakın tarihli bir rehber de 4-6 mg risperidon eşdeğeri doz önermektedir (38). Bu dozlar Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu'nda önerilen dozlar ile uyumludur. Ayrıca Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu'nda sürdürüm tedavisinde uzun etkili antipsikotikler için 6,25-25 mg flufenazin dekanat eşdeğeri dozlar önerilmektedir (46).

Ne kadar süre?

Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu, birçok rehber ve uzman fikir birliği raporundaki önerilerle benzer şekilde ilk psikotik atak dönemi sonrası 1-2 yıl sürdürüm tedavisi önermektedir (24, 25, 31, 33, 34, 36-38, 43, 46). Birden fazla psikotik atak öyküsü olan hastalarda ise rehberler arasındaki öneriler daha az uyusmaktadır. Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu ve benzer tarihlerde yayınlanan diğer rehberler birden fazla atak geçiren hastalar için en az 5 yıl sürdürüm tedavisi önermektedir (24, 34, 46). Bununla birlikte daha yakın tarihli rehberler ise daha kısa süre (2-5 yıl) sürdürüm tedavisi önermektedir (37, 38, 43). Son olarak Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu ve Dünya Biyolojik Psikiyatri Birliği sık psikotik alevlenme dönemi, tehlikeli davranış ve ciddi intihar girişimi öyküsü olan hastalarda sürekli tedavi önermektedir (46, 52).

Psikotik alevlenmenin yatışmasından sonraki 7-12 ay aralığında antipsikotik tedaviyle devam edilen ve antipsikotik tedavinin kesilerek plaseboyla devam edilen grupların karşılaştırıldığı güncel bir meta-analizde, antipsikotik tedaviyle devam edilen grubun alevlenme riskinin belirgin olarak daha düşük ve yaşam kalitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (53). Sürdürüm tedavisinin 1. yıldan sonraki dönemi ile ilgili kanıtlar ise daha kısıtlıdır. Bir randomize kontrollü çalışmada ilk psikotik atak sonrası iki yıl düzenli antipsikotik kullanan hastaların bir kısmında doz azaltımına gidilmiş, bir kısmında ise tedaviye aynen devam edilmiştir. Doz azaltımına gidilen grupta, tedaviye aynen devam edilen gruba göre daha fazla alevlenme gözlenmiştir (54). Öte yandan doz azaltımı yapılan grubun yedi yıllık izleminde ilginç sonuçlar ortaya çıkmıştır. Belirtilerin kontrol altında tutulması ve hastaların işlevsellikleri birlikte değerlendirildiğinde, doz azaltımı yapılan grupta iyileşmenin (recovery) daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (55). Bu sonuçlar, şizofrenide bir alt grubun antipsikotik dozunun azaltılması ile iyi işlevsellik gösterebildiğine işaret etmektedir. Bununla birlikte bu alt gruba baştan kestirmek için elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır (56). Sürdürüm döneminde bir yandan psikotik alevlenme riski, bir yandan da antipsikotiklerin yan etkileri ve uzun dönem kullanım sonucu beyin yapısında bazı değişikliklerin oluşma riski göz önüne alınmalıdır (57). Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu sürdürüm döneminde doz azaltmanın sadece hiçbir pozitif belirti göstermeyen hastalarda gündeme gelmesi gerektiğini bildirmektedir. Doz azaltmanın hastanın durumuna göre altışar ay ya da birer yıllık aralıklarla, her seferinde %20 oranında yapılabileceği belirtilmektedir. Aynı zamanda doz azaltıldığında hastanın durumu kötüleşiyorsa hemen eski doza dönülmesi önerilmektedir (46). Bu konuda daha net veriler ortaya konana kadar bu öneriler akılcı görünmektedir.

İlk atak şizofreni hastasında sürdürüm tedavisinin süresi tartışmalıdır. Bu konudaki araştırmaların kısıtlılıkları bulunmaktadır. Uzman görüşleri, bu hastalar için iki yılın az olduğunu, sürenin mümkün olduğunca uzatılmasını önermektedir. Ayrıca ilaç kesme kararı sadece hastanın psikotik belirtilerinin düzelmesi ile değerlendirilmemelidir. Aynı zamanda hastanın yaşam biçimi ve mesleklere işlevselliği de çok önemlidir. Psikososyal işlevselliğin düzelmediği hastalarda antipsikotik ilacı kesmek alevlenme açısından riskli olabilir.

SONUÇ

Şizofreninin akut ve sürdürüm dönemi tedavisi üzerine bilgilerimiz her geçen gün artmakla birlikte, konu üzerinde hala yanıt bekleyen birçok soru bulunmaktadır. Bu durum şizofreni yönetiminde halen en geçerli yolun hasta temelli yaklaşım olduğunu göstermektedir.

Klozapin dışında diğer antipsikotiklerin birbirine etkinlik açısından üstünlüğünü gösteren ikna edici ve tutarlı kanıt bulunmamaktadır. Alevlenme dönemindeki antipsikotik seçimi hasta temelinde, uzun

dönem tedavi planı ve yan etkiler gözetilerek yapılmalıdır. Metabolik yan etkileri nedeniyle olanzapinin ilk psikotik atak döneminde ilk seçenек olarak kullanılmaması gerektiğini bildiren rehberler bulunmaktadır.

Akut dönem sonrası 1–2 yıl daha antipsikotikle sürdürüm tedavisi yapılması gerektiği üzerinde geniş bir fikir birliği bulunmaktadır. Ancak uzman görüşü bu grup için iki yılın yeterli olmadığı yönündedir. İki yıldan sonraki dönemde tedaviye devam edilip edilmeyeceği kararı, psikotik alevlenme riski ile antipsikotiklerin yan etkileri ve hastanın gereksinimleri göz önüne alınarak verilmelidir. Bununla birlikte hastada ilaç kesme kararı verilirken çok dikkatli olunmalıdır. Sadece psikotik belirtilerin düzelmesi ilaç kesmek için yeterli değildir. Mutlaka hastanın mesleki ve sosyal işlevselliğinin de iyileşmiş olması gereklidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - UK, KA; Tasarım - (-); Denetleme - (-); Kaynaklar - (-); Malzemeler - (-); Veri Toplama ve/veya İşlem - (-); Analiz-Yorum - UK, KA; Literatür Taraması - UK, KA; Yazıyı Yazan -UK; Eleştirel İnceleme - KA.

Çıkar Çatışması: Yok.

Finansal Destek: Bu çalışma için doğrudan veya dolaylı herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Binbay T, Ulas H, Elbi H, Alptekin K. The psychosis epidemiology in Turkey: a systematic review on prevalence estimates and admission rates. *Turk Psikiyatri Derg* 2011;22:40–52. [Crossref]
- Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zagli N, Drukker M, Aksu Tanik F, Ozkinay F, Onay H, Van Os J. Lifetime prevalence and correlates of schizophrenia and disorders with psychotic symptoms in the general population of Izmir, Turkey. *Turk Psikiyatri Derg* 2012;23:149–160. [Crossref]
- Binbay T, Arik Binbay D, Ulas H, Alptekin K. Admission-Based Prevalence of Schizophrenia, Schizoaffective Disorder and Bipolar I Disorder in a Catchment Area in Sinop, Turkey. *Turk Psikiyatri Derg* 2016;27:151–160. [Crossref]
- Sağlık Bakanlığı. Türkiye Hastalık Yüku Çalışması 2004. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı; 2006.
- McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R, Nelson B. Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:133–142. [Crossref]
- Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, Kane JM, Lieberman JA, Schooler NR, Covell N, Stroup S, Weissman EM, Wirshing DA, Hall CS, Pogach L, Pi-Sunyer X, Bigger JT, Friedman A, Kleinberg D, Yevich SJ, Davis B, Shon S. Physical Health Monitoring of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334–1349. [Crossref]
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet* 2009;373:31–41. [Crossref]
- Robinson DG, Schooler NR, John M, Correll CU, Marcy P, Addington J, Brunette MF, Estroff SE, Mueser KT, Penn D, Robinson J, Rosenheck RA, Severe J, Goldstein A, Azrin S, Heinssen R, Kane JM. Prescription Practices in the Treatment of First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders: Data From the National RAISE-ETP Study. *Am J Psychiatry* 2015;172:237–248. [Crossref]
- Gören JL, Parks JJ, Ghinassi FA, Milton CG, Oldham JM, Hernandez P, Chan J, Hermann RC. When Is Antipsychotic Polypharmacy Supported by Research Evidence? Implications for QI. *Jt Comm J Qual Saf* 2008;34:571–582. [Crossref]
- Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the Addition of a Second Antipsychotic Drug Improve Clozapine Treatment? *Schizophr Bull* 2008;35:458–468. [Crossref]
- Baandrup L. Polypharmacy in schizophrenia. *Basic Clin Pharmacol* 2020;126:183–192. [Crossref]
- Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Calisma Birimi. Şizofrenide Genel Tedavi İlkeleri ve Akut Alevlenme Doneminde Tedavi. In: Uçok A, Soygur H, editors. Şizofreni Tedavi Kılavuzu. Second ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği; 2010. p.5–11.
- Dixon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional Antipsychotic Medications for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995;21:567–577. [Crossref]
- American Psychiatric Association. The Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia (undergoing copyediting version): American Psychiatric Association; 2019. [Crossref]
- Mucci A, Merlotti E, Uçok A, Aleman A, Galderisi S. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophr Res* 2017;186:19–28. [Crossref]
- Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, McGuire P. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophr Bull* 2015;41:892–899. [Crossref]
- Szulc A, Samochowiec J, Gałeczki P, Wojnar M, Heitzman J, Dudek D. Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 1. *Psychiatr Pol* 2019;53:497–524. [Crossref]
- Meltzer HY. Clozapine Treatment for Suicidality in Schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82. [Crossref]
- Buckley PF. Treating Movement Disorders and Akathisia as Side Effects of Antipsychotic Pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 2008;69:e14. [Crossref]
- Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999;35:593–5100. [Crossref]
- Marder SR. Treatment of agitation in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69:e17. [Crossref]
- Stahl S. *Essential Psychopharmacology –Prescriber’s Guide*. New York: Cambridge University Press; 2005.
- Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael E, De Jong S, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delperto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008;165:1420–1431. [Crossref]
- Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005;50(13 Suppl 1):75–575. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16529334/>
- Working Group of the Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder. Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research; 2009. chrome-extension://efaidnbnmnbbpcjpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fportal.guiasalud.es%2Fwp-content%2Fuploads%2F2019%2F01%2F2FGPC_495_Schizophrenia_compl_en.pdf&clen=3201325&chunk=true
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:132–191. [Crossref]
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:82–90. [Crossref]
- Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 12:5–19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14640142/>
- Robinson DG, Schooler NR, Miller AL, Buchanan RW, Davis JM, Kane JM, Lieberman J, Schooler NR. The Mount Sinai conference on the pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002;28:5–16. [Crossref]
- Osser DN, Roudsari MJ, Manschreck T. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: an update on schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 2013;21:18–40. [Crossref]
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:1–30. [Crossref]
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller H-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:318–378. [Crossref]
- Barnes TRE. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25:567–620. [Crossref]

34. Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:269–284. [Crossref]
35. Verma S, Chan LL, Chee KS, Chen H, Chin SA, Chong SA, Chua W, Fones C, Fung D, Khoo CL, Kwek SK, Ling J, Poh P, Sim K, Tan BL, Tan C, Tan CH, Tan LL, Tay WK. Ministry of Health clinical practice guidelines: schizophrenia. *Singapore Med J* 2011;52:521–525.
36. Abidi S, Mian I, Garcia-Ortega I, Lecomte T, Raedler T, Jackson K, Pringsheim T, Addington D. Canadian Guidelines for the Pharmacological Treatment of Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders in Children and Youth. *Can J Psychiatry* 2017;62:635–647. [Crossref]
37. NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555203/>
38. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry* 2017;62:604–616. [Crossref]
39. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, Himelhoch S, Fang B, Peterson E, Aquino PR, Keller W. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36:71–93. [Crossref]
40. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1–56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15000267/>
41. SIGN. Management of schizophrenia –A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2013. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign131.pdf>
42. Dixon LB, Goldman HH, Srihari VH, Kane JM. Transforming the Treatment of Schizophrenia in the United States: The RAISE Initiative. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:237–258. [Crossref]
43. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:2–44. [Crossref]
44. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines, 10th ed. London: CRC Press; 2009. https://fac.ksu.edu.sa/sites/default/files/Prescribing_Guidelines11.pdf
45. Baandrup L, Østrup Rasmussen J, Klokke L, Austin S, Bjørnshave T, Fuglsang Bliksted V, Fink-Jensen A, Hedegaard Fohlmann A, Peter Hansen J, Kristine Nielsen M, Sandsten KE, Schultz V, Voss-Knude S, Nordentoft M. Treatment of adult patients with schizophrenia and complex mental health needs - A national clinical guideline. *Nord J Psychiatry* 2015;70:231–240. [Crossref]
50. Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Çalışma Birimi. Şizofrenide Sürdürüm Tedavisi. In: Uçok A, Soygur H, editors. Şizofreni Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği; 2010. p.13–22. <https://tpdyayin.psikiyatri.org.tr/Book.aspx?book=10>
47. Andreasen NC, Carpenter WT, Jr., Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441–449. [Crossref]
48. van Os J, Burns T, Cavallaro R, Leucht S, Peuskens J, Helldin L, Bernardo M, Arango C, Fleischhacker W, Lachaux B, Kane JM. Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:91–95. [Crossref]
49. Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery from schizophrenia: a concept in search of research. *Psychiatr Serv* 2005;56:735–742. [Crossref]
50. Jaaskelainen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, Veijola J, Miettunen J. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296–1306. [Crossref]
51. Türk Eczacılar Birliği. Yurt Disından İlaç Temin Edebilecek Tedarikçiler Tarafından Bugüne Kadar Tedarik Edilebilen İlaç Ticari İsimlerinin Listesi 2021 (cited 2021 Feb 2): https://www.teb.org.tr/versions_latest/1264/yurtdisi-aktif-ilaç-listesi-29052020
52. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller H-J; WFSBP Task Force on Treatment Guide. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2009;7:5–40. [Crossref]
53. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD008016. [Crossref]
54. Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. Guided Discontinuation Versus Maintenance Treatment in Remitted First-Episode Psychosis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:654–661. [Crossref]
55. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913. [Crossref]
56. Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychol Med* 2012;42:2145–2155. [Crossref]
57. Voineskos AN, Mulsant BH, Dickie EW, Neufeld NH, Rothschild AJ, Whyte EM, Meyers BS, Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Lerch JP, Flint AJ. Effects of Antipsychotic Medication on Brain Structure in Patients With Major Depressive Disorder and Psychotic Features. *JAMA Psychiatry* 2020;77:674. [Crossref]