

# Şizofrenide İlaç Sağaltımı

Dr. Leyla Gülseren, Dr. Almıla Erol<sup>1</sup>

## ÖZET:

### ŞİZOFRENİDE İLAÇ SAĞALTIMI

Şizofrenide ilaç sağaltımı klorpromazinin bulunması ile başlamıştır. Giderek daha başka antipsikotik ilaçların da sentezlenmeye başlanması psikotik hastaların akıl hastanelerinden çıkarak topluma karışması ile sonuçlanmıştır. Klasik antipsikotik ilaçların ardından ekstrapiramidal sendroma yol açmayan ve negatif belirtiler üzerine de etkili olan atipik antipsikotik ilaçların bulunması sağaltımında yeni ufuklar açmıştır. Bu yazıda şizofreni sağaltımında kullanılan ilaçlar gözden geçirilmiş ve temel sağaltım ilkeleri tartışılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** şizofreni, ilaç sağaltımı, klasik antipsikotikler, atipik antipsikotikler, ögmentasyon.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:213-227

## SUMMARY:

### PHARMACOTHERAPY IN SCHIZOPHRENIA

Pharmacotherapy in schizophrenia begins with the discovery of chlorpromazine. Later the synthesis of other various antipsychotics has led psychotic patients to get out of hospitals and live in the society. After classical antipsychotics, the discovery of atypical antipsychotics which do not cause extrapyramidal syndrome and that are effective on negative symptoms as well has brought new perspectives to the treatment of schizophrenia. This paper reviews pharmaceutical agents that are used for the treatment of schizophrenia and discusses basic treatment principles.

**Key words:** schizophrenia, pharmacotherapy, conventional antipsychotics, atypical antipsychotics, augmentation.

Bull Clin Psychopharmacol 2000;10:213-227

## GİRİŞ

Antipsikotik ilaçların gelişim öyküsü, klorpromazinin bulunmasıyla başlar. Paul Charpentier tarafından 1950 yılında sentezlenen klorpromazin sedatif etkilerinin fark edilmesi ile önce Fransız cerrah Henri Laborit tarafından operasyon öncesi anksiyeteyi azaltmak için kullanılmış, daha sonra yalnızca sedatif etkisinin olmadığı, psikotik belirtilerde de azalmaya yol açtığı anlaşılmıştır. Aynı yıllarda Nathan Kline antipsikotik ilaçlarla ilgili olarak yaptığı çalışmayla Lasker ödülünü kazanmıştır. Antipsikotiklerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının ardından psikozların uzun süre gözetimde kalmaları gereksiniminin azaldığı ve hastaları ayaktan izleme olanağı doğduğu gibi araştırmacıların akıl hastalıklarına bakış açıları değişmiş ve bu durum yeni araştırmaları hızlandırmıştır (1, 2, 3). Klorpromazinden sonra birçok yeni antipsikotik geliştirilerek kullanıma sunulmuştur (4). Antipsikotikler şizofreni sağaltımının temelini oluşturmaktadırlar ve günümüzde şizofreni sağaltımında antipsikotiklere önceliği olan başka bir somatik sağaltım yöntemi

yoktur. Şizofreni tanısı konduktan sonra bir an önce sağaltıma başlanması gerekmektedir. Dolayısıyla, sağaltımın başlangıç aşamasında antipsikotiklerin kullanılıp kullanılmama kararından çok hangi ilacın ne dozda kullanılacağı kararının verilmesi uygun olacaktır (1).

### Klasik (tipik) antipsikotik ilaçlar

Klasik antipsikotik ilaçlar şizofrenide özellikle pozitif belirtilerin sağaltımında etkin olan dopamin reseptör antagonistleridir (5). Etki düzenekleri birbirine benzeyen klasik antipsikotikler, sağaltımın başında D2 reseptörlerini bloke ederek dopaminerjik aktiviteyi azaltırlarken; bir süre sonra ventral tegmental bölge ve nigrostriatumdaki dopamin nöronlarının ateşlenmesi bloke olmakta, diğer bir deyişle depolarizasyon inaktivasyonu ortaya çıkmaktadır. Ventral tegmental bölgedeki nöronların inaktivasyonu antipsikotik etkiyi oluşturur, striatumdaki etkinin ise ekstrapiramidal sendrom (EPS) ve geç diskinezi gibi yan etkilerden sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Ancak tek başına dopamin kuramı klasik antipsikotiklerin etki mekanizmasını açıklamakta yetersiz

<sup>1</sup>Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, İzmir

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Leyla Gülseren, 1831 Sokak. , Centaş Apt. No: 50 D:26 Karşıyaka İZMİR  
Tel: +90 (232) 366 5819

E-mail: leylagulseren@hotmail.com

olabilir. Bu bileşiklerin serotonerjik, histaminerjik, adrenerjik, muskarinik, GABAerjik, glutamaterjik reseptörler gibi diğer nörotransmitter reseptörlerine de değişik derecelerde affiniteleri vardır (6).

Büyük ölçüde hepatik mikrozomal enzimler aracılığıyla oksidatif yolla metabolize edilirler. Genel olarak ileri derecede lipofiliktirler ve MSS'ne geçmeleri bu özellikleri ile bağlantılıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar. Çoğunun atılım yarı ömrü 10-30 saat civarındadır. Yağ, akciğer, beyin

gibi dokularda fazla miktarlarda depolanırlar. Hastanın yaşı metabolizma ve atılım hızlarının önemli bir belirleyicisidir. Kas içi verilen antipsikotikler ağız yoluyla uygulama sonrası ortaya çıkan mide-bağırsak kanalı ve karaciğerden ilk-geçiş metabolizmasından etkilenmedikleri için, etkileri daha çabuk başlar. Antiasitler, kafein, gıdalar, sigara kullanımı antipsikotiklerin GİS'den emilimini etkilemekte, parenteral yoldan kullanıldıklarında biyoyararlanımları daha fazla olmaktadır (2, 3).

**Tablo 1. Tipik antipsikotik ilaçlar\***

İlaç	Preparat adı	Ortalama eşdeğer doz	Doz aralığı mg/gün	Sedasyon	Otonomik etki	EP etki
<b>1.Fenotiyazinler</b>						
Klorpromazin	Largactil tb 25, 100 mg, 25 mg amp	100	100-1200	+++	+++	++
Triflupromazin**			30	+++	++	++
Mezoridazin	Lidanil drj 5 mg	50		++	++	++
Tiyoridazin	Melleril drj 25,100 mg Mellerettes 10 mg drj ve damla	95	75-800	+++	+++	++
Perfenazin**		2		++	+	+++
Flufenazin	Moditen drj 1 mg	2	2-20	+	+	+++
	Prolixin amp 25 mg	8	25-50 mg (1-4 haftada)			
Asetofenazin**		20		++	+	++/+++
Proklorperazin**		15		++	+	+++
Trifluoperazin	Stilizan drj 1,2,5 mg		5	++	+	+++
<b>2.Tiyoksantenler</b>						
Zuklopentiksöl	Clopixol tb 2, 10, 25 mg Depo amp 200 mg, Acuphase 50 mg 1 damla 1 mg	10	5-75	+	+	+++
Flupentiksöl	Fluanxol tb 3 mg, Depo amp 20 mg	8	2-20	+	+	++
Tiyotiksen**		5		+	+	+++
Klorprotiksen**		100		+++	+++	+ /+++
<b>3. Butirofenonlar</b>						
Haloperidol	Norodol tb 2, 5, 10, 20 mg 5 mg amp, 10 damla 1 mg	2-4	2-30	+	+	+++
<b>4.Dibenzoksazepin</b>						
Loksapin**		10	20-100	++	+	++
<b>5.Dihidroindolonlar</b>						
Molindon**		10		++	+	++
<b>6. Difenilbütülpiperidinler</b>						
Pimozid	Nörofren tb 2 mg	1	1-15	+	+	+++

\*Yüksel N (1998)

Marder ve Van Kammen (2000)

\*\* Ülkemizde bulunmamaktadır

## Yeni antipsikotik ilaçlar

Klasik antipsikotik ilaçlarla sağaltılan hastaların bir bölümünde belirtiler tamamen ortadan kalkmaz ya da psikotik tabloda belirgin bir düzelme sağlanmaz. Bu ilaçlar öncelikle pozitif psikotik belirtileri baskılamakta ancak, negatif belirtileri iyileştirmede yetersiz kalabilmektedirler. Hastaların yaşam kalitelerini ya da sağaltıma uyumlarını olumsuz etkileyen EPS'a yol açmaları ve ilaç kullanımına karşı mesleki ve sosyal işlevsellikteki bozulmanın sürmesi de kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Bu nedenlerden dolayı yeni ilaçlar geliştirilirken artmış antipsikotik etkinlik, düşük EPS sıklığı, geç diskinezi riskinin düşük olması, negatif belirtilere yönelik etki, işlevsellik ve yaşam kalitesinde artma hedeflenmektedir (4, 7, 8, 9, 10, 11). Çalışmalar atipik antipsikotiklerin klasik antipsikotikler ile karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha düşük olduğunu ve hastalarda yaşam kalitesinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (12).

Atipik antipsikotik bileşiklerin bazı özellikleri vardır:

1.) Nigrostriatal nöronlardan çok mezolimbik nöronlarda etkilidirler (13).

2.) 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerine affiniteleri D<sub>2</sub> reseptörlerine olan affinitelerinden daha fazladır (8,13).

3.) Prolaktin düzeylerinde uzun süreli artış yapmazlar, hayvanlarda düşük oranlarda katalepsi oluştururken insanlarda EPS oluşturma potansiyelleri de düşüktür (8,13).

Atipik antipsikotik kavramına farklı açıdan yaklaşanlar da vardır. Bu görüşe göre, D<sub>4</sub> reseptörleri için yüksek düzeyde seçicilik, D<sub>2</sub> reseptörleri yanında D<sub>1</sub> reseptörleri için de yüksek düzeyde seçicilik, 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerine affinite ve antagonistik etki, etki yeri özgüllüğü (mezolimbik bölge ya da nukleus akumbens), presinaptik agonist ya da antagonist şeklinde seçici etki, parsiyel agonist olarak postsinaptik etki bu özellikler arasında sayılabilir (14).

## Serotonin-dopamin antagonistleri

### Klozapin

Bir dibenzodiyazepin türevi olan klozapin düşük EPS oluşturma potansiyeli ve prolaktin salınımını uyarmamasından dolayı atipik antipsikotik olarak kabul edilmektedir (15). İlk sentezlenen atipik antipsikotik ilaçtır. Klozapin 1960'lı yılların sonunda kul-

lanılmaya başlanmış, agranülositoza bağlı ölümlerin olmasının ardından kullanımdan kaldırılmıştır. Ancak, klasik antipsikotiklerle sağaltıma dirençli hastalarda etkin olduğunun gösterilmesi seçilmiş hastalarda kontrollü olarak yeniden kullanılmaya başlanmasına neden olmuş, sık kan sayımlarıyla agranülositozun etkin olarak kontrol edilebileceği ve klozapin kesilince agranülositozun geri dönüşlü olduğu anlaşılınca klozapinle ilgili çalışmalar yoğunlaştırılmıştır (9, 16, 17). Klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında D<sub>2</sub> reseptörlerinde görece zayıf bir antagonist etki gösterirken, 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>, asetilkolin, histamin, alfa<sub>1</sub> ve alfa<sub>2</sub> adrenerjik reseptörlerde daha güçlü blokaj yaptığının saptandığı, ayrıca D<sub>4</sub> reseptörlerine karşı yüksek affinitesinin olduğu bildirilmektedir (15, 17). Prolaktin salınımında kısa süreli bir artış yapar (18).

### Klinik kullanımı ve yan etkileri:

Klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında antipsikotik etki spektrumu oldukça geniştir. Israrlı, şiddetli pozitif belirtiler, dezorganizasyon tablosunun bulunması, sosyal işlevsellikte şiddetli bozulma, ısrarlı negatif belirtilerle birlikte hafif/orta derecede pozitif belirtilerin olması klozapin kullanımı için endikasyon oluşturmaktadır. Klasik antipsikotiklere dirençli, ekstrapiramidal yan etkileri tolere edemeyen ve geç diskinezi gelişen hastalarda uygun bir seçenek olarak kabul edilebileceği bildirilmekte, ancak agranülositoz riski nedeniyle sürekli kan tablosunun izlenmesi zorunluluğu yüksek düzeyde terapötik uyum gerektirdiğinden ilacın kullanımını sınırlandırmaktadır (15, 16, 17, 19, 20). Negatif belirtiler ve bilişsel defisitler üzerindeki etkinliğine ilişkin görüşler birbiriyle çelişmektedir. Klozapin kullanan hastalarda negatif belirtilerdeki etkinin bir kısmının pozitif belirtilerdeki düzelme, EPS'da azalma ve/veya depresif belirtilerdeki azalmayla yani ikincil negatif belirtilerdeki düzelmeye ilişkili olabileceği bildirilmektedir (21, 22, 23). Bu görüşün aksini savunanlar klozapinin negatif belirtileri hem doğrudan hem de dolaylı yoldan düzelterebileceğini, negatif belirtiler üzerindeki etkinin en azından bir kısmının doğrudan altta yatan fizyopatolojiye yönelik olduğunu vurgulamaktadırlar (24). Bilişsel işlevleri düzeltmediği yönünde bulgular olmakla birlikte (25), genel olarak bilişsel performansta orta derecede bir düzelme yaptığını destekleyen sonuçların elde edildiği çalışmalar da vardır (16). Önerilen başlangıç dozu 25-75 mg/gün'dür. Günlük 25-50 mg artışlar

yapılarak ikinci haftanın sonunda 300-450 mg/gün'lük hedef doza ulaşılır. Sık kullanılan doz aralığı 200-300 mg/gün, maksimal doz 900 mg/gün'dür. Belirtilerin etkin olarak kontrolü sağlandıktan sonra doz aşamalı olarak remisyonu sürdürmek için gereken minimal etkili doza azaltılabilir (15). İki-dört ay süre ile ilaç kullanımına karşın belirgin bir yarar sağlanamayan hastalarda sağaltıma son verilmesinin uygun olacağını savunan çalışmacılar yanında (23), istenilen sonucun elde edilebilmesi için 6-9 aylık süreye gereksinim olduğu, yanıt almamayan hastalarda ilaç dozunun yükseltilmesi, plazma ilaç düzeylerinin ölçümü, sağaltıma düşük dozda bir klasik antipsikotik ya da seçici serotonin geri alım inhibitörü eklenmesi gibi yöntemlere başvurulmasının yararlı olacağını savunan çalışmacılar da vardır (26). Terapötik etkisine karşı tolerans gelişmez ve toplam günlük doz geceleri bir defada verilebilir (27).

En ciddi yan etkisi %1-2 sıklıkta gelişebilen agranülozitozdur. Etiyolojide ilacın toksik etkisi, toksik metabolitler, immunolojik etmenler üzerinde durulmaktadır. Hastanın yaşı ya da kullanılan ilaç dozu ile ilişkisi yoktur. İlacın kesilmesiyle düzelebilir. Lökosit sayısı 3000'in ve/veya granülosit sayısı 1500'ün altına düşerse ilacın hemen kesilmesi gerekir (15, 28, 29). Sağaltımın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilse de özellikle 2.-6. aylar en sıklıkla görüldüğü dönemlerdir (9). İlk 18 hafta boyunca haftalık, sağaltım devam ettiği süre boyunca da aylık kontrollerle kan tablosunun izlenmesi önerilmektedir (15). EPS sıklığı çok düşüktür, ortaya çıktığında da daha çok rijidite, tremor gibi belirtiler ön plandadır. Sedasyon, hipersalivasyon, taşikardi, postural hipotansiyon, baş dönmesi, kabızlık, bulantı, kusma, hipotansiyon, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, hipertermi, kilo artışı, epileptik nöbetler sık görülen diğer yan etkilerdir. Dozun azaltılması ya da yan etkilere yönelik ilaç verilmesi ile düzelebilirler (9, 15, 17).

### Risperidon

Bir benzisoksazol türevi olan risperidon (8) hem 5-HT<sub>2</sub> hem de D<sub>2</sub> reseptörlerine daha yüksek bağlanma affinitesinin bulunmasıyla klozapinden ayrılır. Yüksek D<sub>2</sub> affinitesi doza bağlı EPS oluşturma etkisini açıklayabilir (11). Antikolinergik etkisi yoktur ancak alfa<sub>1</sub> adrenerjik reseptörler ve histamin reseptörlerinde blokaj yapar. Klozapinden farklı olarak düşük dozlarda bile prolaktin salınımını uyarır ve

galaktoreye neden olabilir (6, 8).

### Klinik kullanımı ve yan etkileri:

Dopamin reseptör antagonistlerine oranla daha az sedasyona ve antikolinergik yan etkilere yol açar (5, 17). Kronik şizofreninin sağaltımında genel olarak en az klasik antipsikotikler kadar ya da klasik antipsikotiklere göre daha etkili olması yanında negatif belirtiler ve duygudurum belirtilerinin sağaltımında da yararlı olduğunu destekleyen bulgular vardır (10, 30). Klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen ya da yan etkileri nedeniyle bu ilaçları tolere edemeyen hastalarda düşünülecek bir seçenektir. Ayrıca uygun yan etki profili nedeniyle yeni tanı konmuş hastalarda ilk seçenek ilaçlardan biri olabilir. Şizofrenideki akut alevlenmeleri önlemede etkilidir (5, 8, 16, 31). Klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen hastalarda klozapin ve risperidonun etkinliklerini karşılaştıran bir çalışmada risperidon klozapine eşit etkinlikte bulunmuştur (32). Klasik antipsikotiklerin tersine terapötik etkisi ekstrapiramidal belirtilerin görüldüğü dozlardan daha düşük dozlarda başlar. Günlük etkin doz 2-16 mg'dır. Günlük 4-8 mg olarak kullanıldığında daha yüksek dozlardaki kadar antipsikotik etkinlik göstermesi yanında ekstrapiramidal yan etkiler minimal düzeydedir. Yüksek dozlarda D<sub>2</sub> reseptörlerinin daha fazla bloke edilmesine bağlı olarak EPS şiddeti artar. Dozun yükseltilmesinden önce 4-6 hafta beklenmesi önerilmektedir (8, 30). Yaşlı hastalarda erişkinler için önerilenin yanı sıra dozunda kullanılır. Bu hastalarda düşük dozlarda bile EPS ortaya çıkabilir (8).

Günlük doz 10 mg üzerine çıkarıldığında EPS belirgin hale gelmekte (16, 33), yine doza bağlı olarak prolaktin düzeylerindeki artış nedeniyle ereksiyon, ejakulasyon bozukluğu, galaktore dışında taşikardi, sedasyon, kabızlık, bulantı, kusma, anksiyete, kilo artışı, konsantrasyon güçlüğü gibi yan etkilere yol açabileceği bildirilmektedir (6, 8).

### Olanzapin

Bir tiylenobenzodiyazepin türevi olan olanzapin 1982 yılında bir klozapin türevi olarak üretilmiştir. Serotonin, muskarinik asetilkolin ve dopamin reseptörlerinin güçlü antagonistidir. Spesifik olarak 5-HT<sub>2a</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke eder. 5-HT reseptör blokajı dopamin reseptör blokajına göre 8 kez daha güçlüdür. Ek olarak M<sub>1</sub>, H<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, alfa<sub>1</sub>, D<sub>1</sub> ve D<sub>4</sub> reseptörlerini bloke eder. 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri üzerine agonist etki yapar.

**Klinik kullanımı ve yan etkileri:**

Pozitif ve negatif belirtileri düzelttiği bildirilmektedir (13, 34, 35, 36). Bilişsel işlevlerde diğer atipik antipsikotiklerden daha fazla iyileşme yaptığı gösteren çalışmalar vardır (37, 38). Şizofreniye eşlik eden anksiyete ve depresif belirtiler üzerine de etkilidir (17, 39, 40). Duygudurum düzenleyici etkinliği ile ilgili araştırmalar sürmektedir. Bipolar manide etkinliğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte (41, 42), mani ya da hipomaniyi başlatabildiğine ilişkin olgu sunumları vardır (43). Şizofrenide intihar riskini azalttığı yönünde veriler de bulunmaktadır (40).

Risperidonla karşılaştırıldığında yan etki profili farklılık göstermektedir. Daha az oranda EPS'a yol açarken (5, 34), daha sık olarak sedasyon, kilo artışı, ortostatik hipotansiyon ve kabızlık yapar (5, 44, 45). Haloperidole ve diğer atipik antipsikotiklere göre prolaktin düzeyi üzerinde daha az etkisi vardır. 1 mg haloperidole eşdeğer dozu 1.2 mg'dır (44). Biyokimyasal olarak klozapine çok benzemekle birlikte klozapine özgü yan etkilere yol açmaz, hematolojik sistem üzerine etkisi yoktur. Antikolinergik yan etkileri klozapine göre çok daha ender ve hafif şiddettedir (46).

Yarınlanma ömrü 24 saattir, günde bir kez verilir (8). Tedaviye günde 10 mg ile başlanabilir. Günlük ortalama doz aralığı 10-30 mg'dır. Dirençli olgularda günde 40 mg'a dek çıkılabilir. Ancak bu dozda prolaktin düzeyinde ve EPS riskinde artma görülebilir (17).

**Ketiapin**

Ketiapin bir dibenzotiazepin piperazin türevidir (8). D1 ve D2 reseptörlerine düşük/orta, 5-HT1a ve 5-HT2a reseptörlerine düşük/orta, alfa2 ve alfa1 reseptörlerine orta/yüksek ve H1 reseptörlerine yüksek düzeyde affinitesi vardır. 5-HT2a reseptörlerine olan affinitesi D2 reseptörlerine olan affinitesinden görece daha fazladır (47). D2 reseptörlerine ilaç alımından sonraki 2-3 saat içerisinde yüksek oranda bağlandığı ancak bunun geçici olduğu ve son dozdan 12 saat sonra en az düzeye indiği saptanmıştır (48).

**Klinik kullanımı ve yan etkileri:**

Hem pozitif, hem de negatif belirtilerin sağaltımında etkili olduğu, genel olarak iyi tolere edildiği, EPS oluşturma potansiyelinin plasebodan farklı olmadığı bildirilmektedir (49, 50, 51). Klozapine

benzer biçimde prolaktin düzeylerinde geçici bir yükselme yapar (47). Ortostatik hipotansiyon, sedasyon, kilo artışı ve ajitasyona neden olabilir (5, 8, 50).

Yarınlanma ömrü 3-5 saat olmasına karşın reseptörlerde bağlı kalma süresi daha uzun olduğu için toplam doz günde iki kez verilebilir. Tedaviye günde 50 mg ile başlanıp günlük doz yavaş yavaş artırılır. Ortalama günlük doz 300-800 mg'dır (17).

**Sertindol**

Sertindol bir arilpiperidilindol türevidir. D1, D2, D3, 5-HT2 ve alfa1 reseptörlerine affinitesi vardır, D2 ve 5-HT2a reseptörlerine güçlü olarak bağlanır (8, 13). Şizofrenide hem negatif hem de pozitif belirtilerde etkili olduğu ve EPS profili yönünden plasebolla benzerlik gösterdiği bildirilmekle birlikte (13, 52, 53) yüksek düzeyde D2 blokajının EPS ile bağlantısı olması nedeniyle atipik antipsikotik olarak onay almadan önce daha ileri değerlendirmelere gerek olduğu yönünde görüşler de vardır (11). Alfa1 reseptörlerindeki blokaj sağaltımın başlangıcında sedasyon ve ortostatik hipotansiyona neden olabilir, ejakulasyon bozukluğuna yol açabilir. Ayrıca burun tıkanıklığı ve uyku hali yaptığı bildirilmiştir (5, 8). Antihistaminik ya da antimuskarinik yan etkisi yoktur. QT aralığında uzama yapabileceği bildirilmekle birlikte kardiyak aritmi riskinde artışa neden olmaz, bununla birlikte kalp hastalığı olan ya da QT aralığında uzamaya neden olabilecek başka ilaç kullananlarda sertindol kullanılmamalıdır (54, 55). Önerilen doz aralığı 12-20 mg/gündür. Tedaviye günde 4 mg ile başlanıp doz hergün 4 mg artırılarak istenen doza ulaşılır. Yarınlanma ömrünün 3 gün olması sertindolü sağaltıma uyum sorunu olan hastalar için ideal bir seçenek yapmaktadır (5). Tedaviye dirençli hastalar üzerine etkisi henüz yeterince araştırılmamıştır (17).

**Ziprasidon**

Ziprasidon bir benzisotiazol piperazin türevidir (8). Tüm atipik antipsikotikler içerisinde 5-HT2/D2 oranı en yüksek olan bileşiktir. Noradrenalin geri alımını bloke etmesi ve 5-HT1a reseptörlerinde agonist etki göstermesi ile diğer antipsikotiklerden farklıdır. 5-HT2a ve 5-HT2c reseptörlerine güçlü olarak bağlanır, D3 reseptörlerine de belirgin affinitesi vardır (13). Alfa1 reseptörlerini görece zayıf olarak bloke eder (8). Sedasyon, bulantı, baş dönmesi

yapabilirken diğer serotonin-dopamin antagonistlerinden farklı olarak kilo artışına neden olmaz (5). Tok karnına alındığında biyoyararlanımı artar. Pozitif, negatif ve depresif belirtiler üzerine etkilidir. QT aralığında uzama gibi EKG değişikliklerine yol açabilir. Doz aralığı 40-160 mg'dır. Tedaviye günde 40 mg ile başlanır. Günde iki kez kullanılır (17).

### Melperon

Bir butirofenon türevi olan melperon, D2 reseptörlerine affinitesinin zayıf olması, akut ve yinelenen uygulamalardan sonra dopamin reseptörlerinde aşırı duyarlılığa yol açmaması, kataleptik özelliklerinin olmaması nedeniyle atipik bir antipsikotik olarak kabul edilmektedir (56) D2 reseptörlerine zayıf/orta derecede affinitesi varken, frontal korteksteki 5-HT2 reseptörlerine belirgin, adrenerjik reseptörlere ise orta derecede affinitesi vardır (57). 5-HT3 ve D2 reseptörlerini bloke ettiği yönünde bulgular da vardır (58). Klasik antipsikotiklere göre prolaktin düzeylerinde daha az ve kısa süreli bir artış yapar (57, 59, 60, 61).

#### Klinik kullanımı ve yan etkileri:

Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, antipsikotik etkinliği klasik antipsikotiklere eşdeğer olmakla birlikte düşük oranda EPS'a yol açtığını desteklemektedir (57, 58, 61, 62). Klasik antipsikotiklerle sağaltıma dirençli hastalarda kullanılabileceğine ilişkin bulgular vardır (63). Antipsikotik etkinin görülebilmesi için önerilen günlük doz 300 mg olmakla beraber (57, 62,64) bazı hastalarda günlük dozun 500-800 mg'a kadar arttırıldığı bildirilmektedir (65). Sağaltıma dirençli hastalarda kullanılacak melperon dozu 200-600 mg arasında değişir, ancak hastanın yaşı, kilosu ve sağaltıma yanıtı göz önünde bulundurularak günlük doz 1200 mg'a kadar yükseltilebilir (63). Uyku hali, titreme, ağız kuruluğu, baş dönmesi bildirilen yan etkilerdir (56, 57, 61, 62, 64).

### Serotonin reseptör antagonistleri

#### Amperozid

Bir difenil butil piperazin türevi olan amperozidin, güçlü 5-HT2 reseptör antagonisti özelliği yanında D1, D2 ve 5-HT1a reseptörlerine minimal affinitesi vardır. Düşük oranlarda EPS'a neden olur (2, 11). Klasik antipsikotiklerle sağaltıma dirençli

hastalarda etkili olduğu yönünde veriler vardır (66). Ön veriler amperozidin etkili bir antipsikotik olduğunu ortaya koymakla birlikte klinik etkisini ve etki düzeneğini açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalar gerektiği bildirilmektedir (11).

#### Ondansetron

5-HT3 reseptör antagonistedir. Pozitif psikotik belirtiler yanında anksiyete-depresyon belirtilerinde de etkili olduğu, EPS'a yol açmadığı yönünde veriler vardır (66).

#### Ritanserin

Saf 5-HT2 antagonistedir. Pozitif ve negatif belirtileri düzelttiği, ayrıca psikotik olmayan anksiyete ve depresyon üzerinde de olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Antiparkinson etkisi vardır (2).

#### Benzamid türevleri

Bu grup ilaçların ortak özellikleri, D2 reseptörlerine yüksek düzeyde seçicilik gösterirken D1 reseptör etkinliklerinin düşük olması, EPS riskinin düşük olması ile birlikte antipsikotik etkinlik göstermeleri, sedasyon ve ortostatik hipotansiyona neden olmamalarıdır (8).

#### Sülpirid

Bazı özellikleri klasik antipsikotiklere benzemekle beraber dizinhibitör özellikleri (ruhsal ve motor uyanılma, artmış uyanıklık) ve sedasyona neden olmamasından dolayı atipik bir antipsikotik olarak kabul edilmektedir (67). Dopamin reseptörlerine, özellikle de D2 grubuna seçici affinite gösterirken diğer reseptörlere affinitesi azdır. Düşük dozlarda gözlenen dizinhibitör etkinin presinaptik mekanizma aracılığıyla dopaminerjik geçişin kolaylaşmasıyla ilgili olabileceği bildirilmektedir. Yüksek dozlarda kullanıldığında aynı zamanda dopamin reseptörlerinin postsinaptik inhibisyonu da olur. Böylece hem pozitif hem de negatif belirtilerin etkilendiği düşünülmektedir (67). Beynin değişik bölgelerindeki postsinaptik dopamin reseptörlerini farklı biçimde antagonize eder (68).

#### Klinik kullanımı ve yan etkileri:

Sülpirid için belki de en dikkat çekici özelliği

hem depresyon hem de şizofreninin sağaltımında dizinhibitör etki göstermesi olduğu vurgulanmaktadır (68). Haloperidol ve klorpromazinle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, pozitif psikotik belirtileri düzeltmede bu antipsikotikler kadar etkili olmakla birlikte etkisinin daha çabuk başladığı, negatif belirtileri düzeltmede daha etkili olduğu, EPS'a yol açtığı ve galaktore riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (69, 70, 71). Sedasyona yol açmaması özellikle ajitasyonu olan hastalarda kullanımını sınırlandırırken, bu özelliği remisyondaki hastaların sağaltımında bir avantaj sayılabilir (67). Akut ya da kronik psikozun sağaltımında ön planda olan belirtilere göre uygulanacak doz değişmektedir. Negatif belirtileri ön planda olan hastalarda 200-600 mg/gün, pozitif belirtileri ön planda olan hastalarda 800-1600 mg/gün dozlar önerilmektedir (67).

Kan-beyin engelini tam olarak geçemediğinden dolayı görece yüksek dozlarda uygulanması kadınlarda galaktore ve amenore; erkeklerde erektil empotans, jinekomasti ya da libido azalmasıyla sonuçlanabilen plazma prolaktin konsantrasyonlarında yükselmeye neden olur (31). EPS sıklığının çoğu çalışmada klasik antipsikotiklere göre daha düşük, bazılarında ise klasik antipsikotiklerle eşdeğer olarak saptandığı, ayrıca iritabilite, anksiyete, hipotansiyon, hipertansiyon gibi yan etkilere yol açabileceği bildirilmiştir (67).

### Remoksipirid

Seçici olarak D2 reseptörlerini bloke eder (72). Antipsikotik etkinliği klasik antipsikotiklere eşdeğer olmakla birlikte negatif belirtiler üzerinde daha iyi etki gösterdiği ve daha az oranda EPS'a yol açtığı bildirilmektedir (73, 74). Ancak son dönemlerde remoksipirid kullanan hastalarda yaklaşık 1/10000 oranında bildirilen aplastik anemi olguları nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (6, 8).

### Amisülpirid

D2 ve D3 reseptörlerini bloke eder. Antipsikotik etkinlik yönünden haloperidole benzemesine karşın daha az oranda EPS'a yol açar (58). Negatif belirtiler üzerinde de etkili olduğu bildirilmektedir (72, 75).

### Rakloprid

D2 reseptörlerinde seçici ancak zayıf düzeyde

bloke edici etkisi vardır. Klasik antipsikotiklere göre daha az katepsi oluşturur. Hem pozitif hem de negatif belirtiler üzerinde etkili olduğu, düşük oranda EPS'a yol açtığı bildirilmektedir (2).

Klozapin kullanan hastalarda agranülositoz riskinin varlığı ve risperidonun yüksek dozlarıyla EPS'un ortaya çıkması yeni atipik bileşiklerin geliştirilmesi konusunda araştırmacıları teşvik etmiştir (13). Ancak yeni antipsikotiklerin umut vaat etmelerine karşın ideal ilaçlar olmamaları nedeniyle başka yeni ilaçların geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bunlar, hiperdopaminerjik ilaçlar, D4 antagonistleri, noradrenerjik ilaçlar, glutamaterjik ilaçlar ve G protein etkili ilaçlardır (11).

### Antipsikotik etkinliği arttırmak amacıyla kullanılan ajanlar

#### Lityum

Lityum, antipsikotik yanıtını güçlendirmekte kullanılan ilaçlar arasında üzerinde en çok çalışılmış olanıdır. Özellikle psikotik tabloya duygudurum belirtilerinin eşlik ettiği ya da ailede duygudurum öyküsünün olduğu hastalarda, psikotik eksitasyonda, hastalığın epizodik seyir gösterdiği ve ataklar arasındaki işlevselliğin iyi olduğu durumlarda lityumun yararlı olduğu bildirilmekle birlikte açık duygudurum belirtisi olmayan hastalarda da iyi sonuç alınabileceği belirtilmektedir. Duygudurum belirtisi olmayan ve lityuma yanıt veren psikotik hastalarda negatif belirtilerin daha az olduğu ve ventrikül genişlemesinin görülmediği belirtilmektedir (76). Bu hastalarda lityumun dopamin, serotonin ve asetilkolin üzerindeki etkilerinin tedavi etkinliğini sağladığı düşünülmektedir (76). Kan düzeyinin 0.8-1.0 mEq/L arasında tutulması önerilmektedir.

#### Antikonvülsan ilaçlar

Şizofrenide antikonvülsan kullanımıyla ilgili yayınlar az olmakla birlikte bu ilaçların hastalığın bir alt grubunun sağaltımında yeri olduğunu desteklemektedir. Antipsikotiklere yanıt vermeyen ve ısrarlı eksitasyon ya da düşmanlığı olan hastalarda, karbamazepin ya da valproik asit kullanılabilir. Valproat ögumentasyonu kronik şizofrenide akut alevlenmelerde yararlıdır (77). Karbamazepinin anormal EEG bulguları olan hastalarda yararlı olabileceği yönünde görüşler vardır. Karbamazepin haloperidolün kan

düzeylerinde düşmeye yol açabilir (78). Kombine kullanım sırasında hem antipsikotik hem de karbamazepin kan düzeylerinin izlenmesi önerilmekte, 4-10 mg/ml kan düzeyinin uygun olduğu bildirilmektedir. (5). Valproik asit için önerilen kan düzeyi 80-100 mikrog/ml'dir.

### Benzodiyazepinler

Tek başına antipsikotik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda benzodiazepinlerin antipsikotik ilaca ek olarak kullanılması özellikle ajite hastalarda yararlı olabilir (79). Lorezapamın katotonide kullanımına ilişkin veriler vardır. Şizofrenide prodromal belirtiler ve akut alevlenmenin erken belirtilerinde diyazepamın tek başına kullanımının yararlı olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (80).

### Akut sağaltım

#### Genel ilkeler ve ilaç dozu

Akut sağaltım, hastalığın ön plandaki belirti ve bulgularını ortadan kaldırmayı hedefler (81). Sağaltıma başlarken hasta ve ailesine ilaç kullanılmasının gerekçeleri ve özellikle erken dönemde ortaya çıkabilen akut distoni olmak üzere olası yan etkiler konusunda bilgi verilmelidir (6). Şizofrenide akut dönem belirtilerinin sağaltımında en çok dikkat edilmesi gereken özelliklerden birisi antipsikotiklerin yeterli bir sürede kullanılmasına izin verilmesidir. Antipsikotiklerin sedatif ve anksiyolitik etkileri kısa sürede ortaya çıkarken, istenen antipsikotik yanıt sıklıkla gecikmekte, bu süre bazen 6 haftayı bulabilmektedir. Dolayısıyla hastanın gerçekte hangi ilaçtan yararlandığını anlamayı engelleyeceği için bir ilacın erken kesilmesi/ değiştirilmesi ya da birden fazla antipsikotiğin birlikte kullanılması önerilmez. Hastaların %70-90'ında antipsikotikler uygun doz ve yeterli sürede kullanıldıklarında belirtilerde önemli ölçüde düzelme sağlanmakla birlikte özellikle negatif belirtilerin ön planda olduğu hastaların çoğunda klinik tabloda değişiklik olmaz (6). Eğer bir antipsikotik yeterli doz ve sürede kullanıldığı halde sağaltıma yanıt alınmıyor ya da tolere edilemeyen yan etkiler ortaya çıkıyorsa ilacın değiştirilmesi düşünülmelidir. Bu durumda farklı kimyasal sınıftan bir antipsikotik kullanılabilir (5, 81).

"Hızlı nöroleptizasyon" (rapid neuroleptization)

1970'li yıllarda tanımlanmış olan ve antipsikotiklerin sık aralıklarla uygulanmasıyla sağaltımın başında yüksek dozlara ulaşılarak daha süratli bir etkinlik sağlanabileceği esasına dayanan bir yöntemdir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar bu yöntemin üstünlüğünü desteklemekte ve istenen terapötik yanıtın elde edilmesi için zamana gereksinim olduğu bildirilmektedir (1).

Uygun antipsikotik dozunun belirlenebilmesinde plazma ilaç düzeylerinin saptanmasının yararlı olup olmayacağıyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda terapötik pencere kuramı üzerinde durulmaktadır. Bu kurama göre yüksek ya da düşük dozlar optimal dozlardan daha az etkindir. Schulz, terapötik pencerenin varlığını destekleyen bulgular olmasına karşın bugüne kadar elde edilen sonuçların birbiriyle çeliştiğine, terapötik pencerenin yüksek dozlarda yan etkilerin artmasıyla ilgili olan bir yanıt türü olduğu yönünde veriler de bulunduğu dikkat çekmektedir. Buna göre yüksek dozlarda ortaya çıkan yetersiz semptomatik düzelme antipsikotiklerin akatizi ve parkinsonizm gibi yan etkilerinin yol açtığı stres ve rahatsızlığa bağlı olabilir (1). İlaç dozu ve kan düzeyi arasında kesin olarak öngörülebilir bir ilişki olmadığı için günlük uygulamada uygun ilaç dozunun belirlenmesi daha çok hastanın durumu ve klinik yargıya göre yapılmakta (82), zaman zaman optimal dozun belirlenmesinde ve sağaltıma yetersiz yanıt veren hastaların değerlendirilmesinde plazma ilaç düzeylerinden yararlanılabilmektedir (1).

Van Putten ve ark. (83), şizofreni tanısı konmuş bir grup hastada haloperidolün 5,10 ve 20 mg.lık dozlarını etkinlik ve yan etkiler yönünden karşılaştırmışlar, günlük 20 mg uygulamanın sağaltımın ilk 2 haftasında etkinlik yönünden üstün gibi görünmesine karşın bunun yararı bozabilecek düzeyde yan etkilere yol açtığını saptamışlardır. Levinson ve ark.'nın (84) şizofreninin akut sağaltımında günlük 10, 20 ve 30 mg flufenazini etkinlik ve yan etkiler yönünden karşılaştırdıkları çalışmada ise bir bütün olarak hasta grubunda doz ile sonuç arasında herhangi bir ilişki bulunmazken, ekstrapiramidal belirtilerle doz arasında ve pozitif belirtilerde %40'tan daha fazla düzelme gösteren hastalarda ilaç dozu ile sonuç arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Yüksek dozda ilaç kullanımının antipsikotik etkinin başlama süresini kısaltmaması yanında daha iyi bir antipsikotik yanıt elde edilmesini de sağlamadığı bildirilmektedir (1, 6) Aksine, doz çok yüksek olduğunda antipsikotik etki azalabilir.



Günlük 300 mg klorpromazin eşdeğeri altındaki dozlar plasebodan daha etkili değilken, genel olarak akut sağaltım için 300-600 mg klorpromazin ya da 5-10 mg haloperidol eşdeğeri dozlar yeterli olmakta, haloperidol eşdeğeri olarak günlük 40 mg üzerindeki dozların günlük 15-20 mg'dan daha etkili olmadığı bildirilmektedir. Gerekliğinde yan etkilere ya da sağaltıma verilen yanıtla göre bir değerlendirme yapılarak ilaç dozu artırılıp azaltılabilir (1, 6, 81). Sağaltıma başlandığında yan etkileri azaltmak için günlük dozun bölünerek 2-3 kereden verilmesi önerilmektedir. Yaklaşık bir hafta kadar sonra toplam günlük doz gece yatarken olmak üzere bir kereden verilebilir (8).

### Uygun ilacın seçilmesi

Klasik antipsikotikler eşdeğer dozlarda kullanıldıklarında etkinlikleri aynıdır. Dolayısıyla bir ilacı diğerine üstün tutmaksızın hangi ilaca başlanacağı kararının daha çok ilaçların yan etki profillerine dayanılarak verilmesi önerilir (1,3). Ajite hastaların sedatif etkili ilaçlardan, inhibe hastaların yüksek potensli ilaçlardan yararlanacağı ileri sürülmüş olmakla birlikte bu yargılar daha çok klinik gözlemlere dayanmakta, ajite ya da kontrolü zor olan hastalarda da sedasyon yapmayan ilaçların etkili oldukları, yüksek dozda kullanılan sedasyon yapan antipsikotiklere tercih edilebilecekleri bildirilmektedir. Bu tür hastalarda ilaçlar parenteral yoldan uygulanabilir (1, 2, 6). Ajitasyonun kontrolü için antipsikotik dozunu yükseltmeden sağaltıma benzodiyazepinler eklenebilir ancak benzodiyazepinler dizinhibisyona neden olabileceklerinden dolayı dikkatli kullanılmalı gerekmektedir (6). Düşük potensli antipsikotikler yüksek potenslilere göre daha fazla otonomik ve antikolinergik yan etkiye yol açmakta; bundan dolayı ilk seçenek ilaçlar olarak tercih edilmemektedirler (8). Ancak yüksek potensli antipsikotiklerin de EPS ortaya çıkarma riski daha fazladır. Akut distoni ya da akatizi ortaya çıkarsa, sağaltıma uyum sorunu yaşanabileceğinden antipsikotiği yüksek potensliden orta ya da düşük potensliye değiştirmek yararlı olabilir. Distoni ya da parkinsonizm gibi yan etkilere duyarlı genç erkek hastalarda sağaltıma trifluoperazin gibi orta potensli ilaçlarla da başlanabilir (1, 6). Sağaltım planı yapılırken ve ilaç seçiminde gözönünde bulundurulacak diğer etmenler hastanın daha önce kullanıp yararlandığı bir ilaç olup olmadığı (8, 82), klinisyenin

deneyimi, hastanın tercihi, yan etkilere ilişkin olarak hastaya özgü risk etmenlerinin varlığı ve ilacın farmakokinetik özellikleri (8) yanında, pozitif ya da negatif belirtilerin hangilerinin ön planda olduğu, psikotik tabloya eşlik eden depresyon, madde kötüye kullanımı gibi eş tanının olup olmadığıdır (6). Sanrı, varsanı gibi pozitif psikotik belirtiler, künt duygulanım, emosyonel çekilme gibi negatif belirtilere göre antipsikotiklere daha iyi yanıt vermektedir. Birçok hastada pozitif belirtilerde önemli ölçüde düzelmeye ya da remisyon sağlansa bile negatif belirtiler minimal düzeyde etkilenecek ve bu belirtiler hastanın sosyal işlevselliğini bozmayı sürdürecektir. Yanı sıra klasik antipsikotikler negatif belirtilerden ayrılması güç olan yan etkilere de neden olabilirler (3). Bir difenilbutilpiperidin olan pimozidin güçlü kalsiyum kanal blokajı yapma özelliğinden dolayı negatif şizofrenide diğer klasik antipsikotiklere göre daha etkin olabileceği yönünde bulgular olduğu bildirilmektedir (2). Risperidon, olanzapin ve ketiapin şizofreninin sağaltımında öncelikli seçenek olarak düşünülebilecek ilk atipik antipsikotikler iken (1, 85), yan etkileri klozapini ikinci ya da üçüncü sıra seçeneği yapmaktadır (8). Hastalar klasik antipsikotikle sağaltıma yanıt verdikleri sürece ilacı atipik bir antipsikotiğe değiştirmek gerekmez. Yetersiz bir klinik yanıt ya da yan etkiler söz konusuysa atipik antipsikotikler alternatif sağaltımı oluşturacaklardır. Ancak bugün için atipik antipsikotiklerin uzun etkili preparatlarının olmaması sağaltıma uyum sorunu olan hastalarda kullanımlarını sınırlandırmaktadır (8).

Antipsikotikler öncelikle karaciğerde metabolize edildiklerinden ciddi düzeyde karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Parkinson hastalığı olanların klasik antipsikotikleri tolere etmeleri güç olabilir. Gebelik döneminde, özellikle de ilk üç aylık dönemde mümkünse antipsikotik kullanımından kaçınılmalıdır (3). Erken veriler olanzapin kullanımının gebelik ve emzirme dönemlerinde bebeğe risk getirmedigine işaret etmekle birlikte henüz yeterli sayıda olgu üzerinde çalışma yoktur (86). Sağaltıma uyum sorunları nedeniyle psikotik tabloda alevlenme olan hastalarda ilaçlara önceki dozda yeniden başlanması etkili olabileceği gibi bu hastalara doğrudan depo bir antipsikotik de uygulanabilir (6).

### Sağaltıma yanıtın değerlendirilmesi

Antipsikotiklere verilen yanıtın değerlendirilme-

sinde gözönünde bulundurulması yararlı olan iki önemli konu vardır (6). Bunlardan birisi, değişmez bir kural olmamakla birlikte daha önce psikotik epizod geçirmiş olan hastaların yeni bir alevlenmede sağaltıma öncekine benzer sürede ve benzer biçimde yanıt verecekleridir. Ancak bazı hastalar her yinelemede antipsikotiklere giderek daha az yanıt vermektedir. Diğer, yanıt alınması için gereken sürenin hastadan hastaya değişmesidir. Sağaltıma yanıt geniş bir kavram olduğundan bunu değerlendirirken psikopatoloji dışında, bilişsel işlevler, EPS, sosyal işlevsellik, hastanın yaşamını başkalarına bağımlı olmadan sürdürebilmesi, yaşam kalitesi, ailenin yükü, hastalığın maliyeti, sağaltıma uyum gibi birden fazla etmen gözönünde bulundurulmalı ve hastanın önceki işlevselliği de dikkate alınmalıdır.

### Sürdürüm sağaltımı ve yinelemelerin önlenmesi

Sürdürüm sağaltımında amaç, akut dönem sağaltımı sırasında elde edilen en üst düzey iyilik halinin devamını sağlamaktır (81). Şizofrenide sağaltıma erken başlamak ve uzun süre devam etmek yineleme riskini azalttığı ve hastanın işlevselliğinde düzelmeye yol açtığı gibi antipsikotik ilaçlar hastalığın uzun dönemli seyrini de olumlu yönde değiştirebilmektedir (87, 88, 89) Sağaltım planı yapılırken bireysel etmenleri dikkate alma gerekliliği yanında, sürdürüm sağaltımında temel ilke en düşük etkin doz olmalıdır. Her hasta için en düşük etkin antipsikotik dozu farklı olabilir (2, 66). Antipsikotiklerin yanılanma ömürleri uzun olduğu için sürdürüm sağaltımında ilaç dozu tercihan gece yatarken olmak üzere bir kerede alınacak şekilde ayarlanabilir. Böylece gün içinde doz atlanması önlenilebileceği gibi yan etkiler minimal düzeye indirilmiş olur (1). Bu dönemde, oral preparatlar yanında sağaltıma uyumun daha kolay olması, sabit plazma düzeyinin sağlanması, aşırı doz tehlikesinin olmaması gibi avantajlarından dolayı uzun etkili depo antipsikotikler de kullanılabilir. Ancak depo antipsikotiklerin de yan etki ortaya çıkarsa ilacın kısa sürede kesilememesi, optimal doza ulaşılmasının daha uzun zaman alması gibi dezavantajları vardır (1, 6, 81, 90). Sağaltıma yetersiz uyumla ilişkili olduğu bildirilen başlıca etmenler özellikle büyüklük ya da kötülük görme sanrıları gibi ısrarlı psikotik belirtiler, yetersiz içgörü ve hastalığın inkarı, akut EPS, yetersiz sosyal destek-tir (6).

Geç diskinezi ve EPS riski nedeniyle sağaltıma

başlarken yarar/zarar dengesinin gözönünde bulundurulması gerekmektedir. Ancak hasta bazında yarar/zarar dengesini öngörmenin zor olması, sürdürüm sağaltımı ile ilgili alternatif yaklaşımlar konusunda araştırmalar yapılmasına yol açmıştır (91). Bu yaklaşımlardan birisi sürekli düşük dozda ilaç vererek akut alevlenmenin başladığına ilişkin belirtiler ortaya çıkınca standart ya da yüksek doz ilaç uygulamasına geçilmesi iken, diğeri aralıklı (intermittent) ya da hedef (targeted) sağaltım olarak isimlendirilen ve ilacın tamamen kesilerek alevlenmenin prodromal belirtileriyle beraber yeniden yüksek doz ilaca başlanmasına dayanan uygulamadır (92, 93). Aralıklı sağaltım hastaların yakından izlenmesini ve akut alevlenme riski bulunması halinde hemen sağaltıma başlamayı zorunlu kılmaktadır (81). Bu yöntem bazı hastalarda yan etkileri azaltmakla birlikte yineleme riskini de arttırmaktadır (82, 91). Hirsch ve ark. (93) sağaltımı kabul etmeyen ya da kullanmakta oldukları antipsikotığın dozunu azaltmak isteyen hastalarda aralıklı sağaltımın uygulanabileceğini, şizofrenisi olan hastaların %5 gibi küçük bir yüzdesinin bu yöntem için uygun olduklarını, ayrıca yapılan çalışmaların bir bölümünde düşük doz ya da aralıklı sağaltım yöntemlerinin sanıldığı gibi geç dizkinezi riskini azaltmadığının saptandığını vurgulamaktadırlar. Düşük doz uygulamasının yan etkiler ve negatif belirtileri minimal düzeyde tutarak sağaltıma uyumun daha iyi olmasını sağlama, hastaların sosyal işlevlerinin sınırlanmaması, hastanın subjektif iyi olma duygusunun artması gibi avantajları olması yanında bu uygulamada da yineleme riski artmakta, yakın klinik izlem gerekmektedir (6, 81, 94, 95, 96). Bununla birlikte, sürdürüm sağaltımı aşamasında çoğu hastada 2 haftada bir uygulanacak 10-25 mg flufenazin dekanolat ya da 150-200 mg/gün klorpromazin eşdeğeri dozların yeterli olduğu ve sağaltıma uyum açısından daha fazla avantaj sağladığı bildirilmektedir (1, 96). Konuyla ilgili çalışmaları gözden geçiren Kane (82), doz azaldıkça ve hastaları izleme süresi uzadıkça yineleme oranlarının arttığına dikkat çekmiştir. Ancak bu hastalarda psikotik belirtilerde alevlenme olsa bile klinik tablo çok şiddetli olmamakta ve hastaların göreceli olarak az bir bölümünün hastaneye yatırılması gerekmekte, çoğunlukla da hastaneye yatış gerekmeden belirtiler kontrol altına alınabilmektedir (6, 82).

Sürdürüm sağaltımına ilişkin genel ilkeler şu şekilde özetlenebilir:

1. Bir psikotik epizodun tamamen düzelmesi 6

aylık bir süreyi alabilir.

2. Antipsikotiklerin şizofrenide akut alevlenme riskini azaltmalarının yanında, ilaç kullanmakta iken psikotik belirtilerinde alevlenme olan hastalarda epizodun şiddeti ilaç kullanmayan hastalara göre daha az olmaktadır.

3. Psikotik epizodu izleyen ilk 3-6 aylık süre stabilizasyon dönemidir. Bu dönemde, antipsikotik ilaç dozunda önemli değişiklikler yapılması önerilmemektedir. Doz azaltması yapmak için uygun zaman stabilizasyon döneminin sonudur. Stabilizasyon dönemi psikoterapötik girişimler yanında hasta ve ailelerin eğitimi için de uygun bir dönemdir.

4. İlk psikotik epizodu geçiren hastalarda sürdürüm sağaltımı uygulanmadığında yineleme riski ilk yıl için %40-60, ilk 3 yıl için %60-90'dır. Tek bir epizod geçiren hastaların en azından 1-2 yıl boyunca sürdürüm sağaltımı görmeleri önerilmektedir. İlaç kesildiğinde hastaların yakından izlenmeleri gerekir.

5. Birden fazla psikotik epizod geçirmiş olan hastalarda ilk yıl için yineleme riski %75 iken ikinci yılda bu risk %80-90'a ulaşmaktadır. En azından 5 yıl boyunca belirtiler ortaya çıkmaya bile antipsikotikler kesildiğinde yineleme oranı yüksektir. Birden fazla psikotik epizod geçirmiş olan hastaların en azından 5 yıl antipsikotiklere devam etmeleri

önerilmektedir. Bu tür hastalarda depo antipsikotikler sağaltıma uyumun daha iyi olmasını dolayısıyla yineleme oranlarının daha düşük olmasını sağlar (96).

6. Öyküde ciddi özkıyım girişimi ya da çevreye zarar vermeye yönelik davranışları olan hastalarda sürdürüm sağaltımının 5 yıldan daha uzun süre, belki de süresiz olarak devam etmesi gerekebilir (3).

7. Hastanın ilaç gereksiniminin zaman içinde değişebileceği gözönünde bulundurularak uzun süre aynı dozun kullanılmasına izin verilmemesi yanında uzun süredir durumu stabil olan hastalarda sağaltımı sonlandırma kararını verirken dikkatli olunmalı, risk/yarar durumu dikkate alınmalıdır. Kadın olmak, hastalığın geç başlangıçlı olması, ortaya çıkarıcı bir etmenin ardından akut başlangıç, hastalık öncesi uyumun iyi olması gibi etmenler olumlu bir prognoz için öngörücü olmakla birlikte ilaç dozunu artırma/azaltma ya da ilacı kesme kararını verirken genel ilkelerden çok hasta bazında karar verilmesi önerilmektedir (2,6).

8. Hastanın kullanmakta olduğu ilacın değiştirilmesi düşünüüyorsa yineleme riskini önlemek için ilacın dozu kademeli olarak azaltılırken yeni ilaca düşük dozda başlayıp kademeli olarak arttırılmalı (8), ilacı kesme kararı verildiğinde de benzer nedenden dolayı yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir (97).

## Kaynaklar:

1. Marder SR. Schizophrenia:Somatic Treatment In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1199-1209.
2. Yüksel N. Antipsikotik ilaçlar. Psikofarmakoloji içinde Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 58-121.
3. Marder SR, Van Putten T. Antipsychotic Medications. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB eds.Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Press, Washington, 1995: 247-261.
4. Lieberman JA. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. Br J Psychiatry, 1993;163 (suppl.22):7-18.
5. Kaplan HI, Sadock BJ. Schizophrenia. In:Synopsis of Psychiatry, 8. baskı, Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:456-492.
6. Buckley PF, Meltzer HY. Treatment of schizophrenia. In:Textbook of Psychopharmacology: Schatzberg AF, Nemeroff CB eds, Washington:American Psychiatric Press, 1995:615-639.
7. Birsöz S. Psikotik bozukluklar ve antipsikotik ilaçlar. Psikiyatride İlaç Tedavisi içinde: Birsöz S, Turgay A eds, Ankara: Medikomat, 1994:167-198.
8. Marder SR, Van Kammen DP. Dopamine receptor antagonists In:Comprehensive Textbook of Psychiatry: Sadock BJ, Sadock VA eds, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000:2356-2376.
9. Owens MJ, Risch C. Atypical antipsychotics. In: Textbook of Psychopharmacology: Schatzberg AF, Nemeroff CB eds, Washington D.C: American Psychiatric Press, 1995:263-280.

10. Peuskens J and Risperidone Study Group. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995;166:712-726.
11. Malhotra AK, Pinsky DA, Breier A. Geleceğin antipsikotik ilaçları. Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri'nde: Çev:Aydemir Ö, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998:41-59.
12. Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, side-effect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res* 2000; 43: 135-45.
13. Frangou S, Murray RM. Schizophrenia. London, 1996.
14. Tuğlular I. Nöroleptikler. Psikiyatride İlaç Kullanımı içinde. Bornova: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1991:57-154.
15. Fitton A, Heel RC. Clozapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs* 1990: 722-747.
16. Meltzer HY, Ranjan LMA. Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90 (suppl.384):95-101.
17. Van Kammen DP, Marder SR. Serotonin-Dopamin Antagonists. In:Comprehensive Textbook of Psychiatry: Sadock BJ, Sadock VA eds, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000:2455-2473.
18. Meltzer HY. The mechanism of action of clozapine in relation to its clinical advantages. In:Novel Antipsychotic Drugs: Meltzer HY ed., New York, 1992:1-13.
19. Clozapine Study Group:The safety and efficacy of clozapine in severe treatment-resistant schizophrenic patients in the UK. *Br J Psychiatry* 1993;163:150-154.
20. Farmer AE, Blewett A. Drug treatment of resistant schizophrenia. *Drugs* 1993;45:374-383.
21. Tandon R, Riberio SCM, Perez M ve ark. Covariance of positive and negative symptoms during treatment with typical neuroleptics and clozapine. *Schizophrenia Res* 1993;9:255-263.
22. Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B ve ark. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:20-26.
23. Carpenter WT, Conley RR, Buchanan RW ve ark. Patient response and resource management: another view clozapine treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152:827-832.
24. Miller DD, Perry PJ, Cadoret RJ ve ark. Clozapine's effect on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenia. *Schizophrenia Res* 1993;9:245-254.
25. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ ve ark. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993;162:43-48.
26. Meltzer HY. Clozapine:is another view valid ? *Am J Psychiatry* 1995;152:821-825.
27. Lindström LH. The effect of long-term treatment with clozapine in schizophrenia: a retrospective study in 96 patients treated with clozapine for up to 13 years. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:524-529.
28. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH ve ark. In:Principles and Practise of Psychopharmacotherapy. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993:93-177.
29. Centorrino F, Baldessarini RJ, Flood JG ve ark. Relation of leukocyte counts during clozapine treatment to serum concentrations of clozapine and metabolites. *Am J Psychiatry* 1995;152:610-612.
30. Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H ve ark. Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel-group trial. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:271-277.
31. Marder SR, Ames D, Wirshing WC ve ark. Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 16(Psychopharmacology I), 1993:567-588.
32. Bandolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CP, Baumann P. Risperidone versus clozapine in treatment resistant chronic schizophrenia: a randomised double-blind study. Risperidone study group. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 499-504.
33. Breier A. The management of treatment-resistant schizophrenia. *Current Opinion Psychiatry* 1995;8:41-44.
34. Kando JC, Shepski JC, Satterlee W ve ark. Olanzapine: a new antipsychotic agent with efficacy in the management of schizophrenia. *Ann Pharmacother* 1997;31:1325-1334.
35. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997;15:233-246.
36. Hamilton SH, Revicki DA, Genduso LA ve ark. Olanzapine versus placebo and haloperidol:quality of life and efficacy results of the North American double blind trial.. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:41-49.

37. Purdon SE. Cognitive improvement in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *Schizophr Res* 1999; 35 (suppl): 51-60.
38. Purdon SE, Jones BD, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR, Breier A, Tollefson GD. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone or haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 249-58.
39. Tollefson GD, Sanger TM, Beasley CM, Tran PV. A double-blind, controlled comparison of the novel antipsychotic olanzapine versus haloperidol or placebo on anxious and depressive symptoms accompanying schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 803-10.
40. Keck PE Jr, Strakowski SM, McElroy SL. The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 3): 4-9.
41. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson G, Breier A. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double blind, placebo controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841-9.
42. Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 339-43.
43. Aubry JM, Simon AE, Bertschy G. Possible induction of mania or hypomania by olanzapine or risperidone: a critical review of reported cases. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 649-655.
44. Ishigooka J, Murasaki M, Miura S. Olanzapine optimal dose: results of an open-label multicenter study in schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 467-478.
45. Conley RR, Meltzer HY. Adverse events related to olanzapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 8): 26-9.
46. Chengappa KN, Pollock BG, Parepally H, Levine J, Kirshner MA, Brar JS, Zoretich RA. Anticholinergic differences among patients receiving standard clinical doses of olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 311-6.
47. Hirsch SR, Link CGG, Goldstein JM ve ark. ICI 204,636: a new atypical antipsychotic drug. *Br J Psychiatry* 1996;168 (suppl. 29):45-46.
48. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transient high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 553-9.
49. Green B. Focus on quetiapine. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 145-51.
50. Garver DL. Review of quetiapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 8): 31-3.
51. Kasper S, Müller-Spahn F. Review of quetiapine and its clinical applications in schizophrenia. *Exp Opin Pharmacother* 2000; 1: 783-801.
52. Kane JM. Sertindole: a review of clinical efficacy. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl 3): 59-63.
53. Brown GR, Redford JM. Sertindole hydrochloride: a novel antipsychotic medication with a favorable side effect profile. *South Med J* 1997; 90: 691-3.
54. Pezawas L, Quiner S, Moertl D, Tauscher J, Barnas C, Kufferle B, Wolf R, Kasper S. Efficacy, cardiac safety and tolerability of sertindole; a drug surveillance. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 207-214.
55. Halle AS. A review of the safety and tolerability of sertindole. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl 3): 65-70.
56. Christensson EG. Pharmacological data of the atypical neuroleptic compound melperone (Buronil). *Acta Psychiatr Scand* 1989; (suppl 352):7-15.
57. Bjerkenstedt L. Melperone in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1989; (suppl 352):35-39.
58. Glick ID, Lecrubier Y, Montgomery SA ve ark. Promising psychopharmacological agents in Europe. In: *Textbook of Psychopharmacology: Schatzberg AF, Nemeroff CB eds, Washington: American Psychiatric Press, 1995:839-846.*
59. Meltzer HY, Koenig JI, Nash JF ve ark. Melperone and clozapine: neuroendocrine effects of atypical neuroleptic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1989; (suppl 352):24-29.
60. Bjerkenstedt L, Eneroth P, Harnryd C ve ark. Effects of melperone and thiothixene on prolactin levels in cerebrospinal fluid and plasma of psychotic women. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1977; 224:281-293.
61. Bjerkenstedt L, Gullberg B, Harnryd C ve ark. Relationship between clinical and biochemical effects of melperone or thiothixene in psychotic women. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1979; 227:181-192.
62. Bjerkenstedt L, Harnryd C, Grimm V ve ark.. A double-blind comparison of melperone and thiothixene in psychotic women using a new rating scale, the CPRS. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1978;226:157-172.
63. Meltzer HY. Method of treating therapy resistant schizophrenia with melperone. Data on file, Knoll Mar, 1992:16.

64. Hamryd C, Bjerkenstedt L, Gullberg B. A clinical comparison of melperone and placebo in schizophrenic women on a milieu therapeutic ward. *Acta Psychiatr Scand* 1989; (suppl. 352):40-47.
65. Christensen I, Geismar L, Kirkegaard A ve ark. Additional studies on side effects of melperone in long-term therapy for 1-20 years in psychiatric patients. *Drug Res* 1986;36:855-860.
66. Borison RL, Pathiraja A, Haverstock S ve ark. Standart and novel antipsychotic drugs in schizophrenia. In: *Contemporary Issues in the Treatment of Schizophrenia*: Shriqui CL, Nasrallah HA eds, Washington : American Psychiatric Press, 1995:247-293.
67. Wagstaff AJ, Fitton A, Benfield P. Sulpiride: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in schizophrenia. *CNS Drugs* 2: 1994;313-333.
68. Jenner P, Marsden CD. The mode of action of sulpiride as an atypical antidepressant agent. In: *Typical and Atypical Antidepressants: Clinical Practice* Costa E, Racagni G eds, New York, 1982:85-103.
69. Cassano GB, Castrogiovanni P, Conti L. Sulpiride versus haloperidol in schizophrenia: a double-blind comparative trial. *Current Therapeutic Research* 1975; 17:189-201.
70. Alfredsson G, Hamryd C, Wiesel FA. Effects of sulpiride and chlorpromazine on autistic and positive psychotic symptoms in schizophrenic patients-relationship to drug concentrations. *Psychopharmacol* 1985; 85:8-13.
71. Hamryd C, Bjerkenstedt L, Björk K ve ark. Clinical evaluation of sulpiride in schizophrenic patients: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Acta Psychiatr Scand* 1984; (suppl 31):7-30.
72. Vanelle JM, Olie JP, Levy-Soussan P. New antipsychotics in schizophrenia: the French experience. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 (suppl.380):59-63.
73. Keks N, McGrath J, Lambert T ve ark. The Australian multicentre double-blind comparative study of remoxipride and thioridazine in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90:358-365.
74. Lewander T, Westerbergh SH, Morrison D. Clinical profile of remoxipride: a combined analysis of a comparative double-blind multicenter trial programme. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82 (suppl.358) 92-98.
75. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ ve ark. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpiride. *Br J Psychiatry* 1995; 166:68-72.
76. Kingsbury SJ, Garver DL. Lithium and psychosis revisited. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22: 249-63.
77. Wassef AA, Dott SG, Harris A, Brown A, O'Boyle M, Meyer WJ, Rose RM. Randomised placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 357-61.
78. Hesslinger B, Norman C, Langosch JM, Klose P, Berger M, Walden J. Effects of carbamazepine and valproate on haloperidole plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 310-5.
79. Wassef AA, Dott SG, Harris A, Brown A, O'Boyle M, Meyer WJ, Rose RM. Critical review of GABA-ergic drugs in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 222-32.
80. Carpenter WR Jr, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Breier AF. Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 299-303.
81. Ceylan ME. Nöroleptiklerin klinik uygulaması. *Biyolojik Psikiyatri içinde*. İstanbul, 1993:516-601.
82. Kane JM. Sıradan nöroleptik sağaltımı. *Şizofrenide Yeni İlaç Tedavileri'nde*: Çev:Aydemir Ö, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998: 91-106.
83. Van Putten T, Marder SR, Mintz J. A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. *Arc Gen Psychiatry* 1990; 47:754-758.
84. Levinson DF, Simpson GM, Singh H ve ark. Fluphenazine dose, clinical response and extrapyramidal symptoms during acute treatment. *Arc Gen Psychiatry* 1990; 47:761-768.
85. Janicak PG, Ayd FJ, Davis JM. Selecting the appropriate strategy for an acute psychotic episode. *Medscape Mental Health*, 1997:2(7).
86. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 399-403.
87. Wyatt JR. Antipsychotic medication and the long-term course of schizophrenia. In: *Contemporary Issues in the Treatment of Schizophrenia*: Shriqui CL, Nasrallah HA eds, Washington: American Psychiatric Press, 1995: 385-410.
88. Sheitman BB, Lee H, Strauss R ve ark. The evaluation and treatment of first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 1997; 23:653-661.
89. Linzsen DH, Dingemans PM, Lenior ME ve ark. Early detection and intervention in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl.3):31-34.

90. Barnes TR, Curson DA. Long-term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. *Drug Safety* 1994;10:464-479.
91. Gaebel W. Is intermittent early intervention medication an alternative for neuroleptic maintenance treatment? *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 9 (suppl.5): 11-16.
92. Hofmann P, Melisch B, Zapotoczky HG ve ark. Neuroleptic low-dose long-term strategy and intermittent therapy strategy in chronic schizophrenia-a critical review. *Fortschr Nevrol Psychiatr* 1993; 61:195-200.
93. Hirsch SR, Kohen D. Recent neuroleptic maintenance strategies in the management of schizophrenia. In: *Contemporary Issues in the Treatment of Schizophrenia*: Shriqui CL, Nasrallah HA eds, Washington, American Psychiatric Press, 1995:479-496.
94. Shriqui CL. Neuroleptic dosing and neuroleptic plasma levels in schizophrenia:determining the optimal regimen. *Can J Psychiatry* 1995; 40 (suppl.2):38-48.
95. Carpenter WT. Maintenance therapy of persons with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl.9):10-18.
96. Marder S. Phases of schizophrenia and goals of treatment. In: *Drug Treatment of Schizophrenia: co-directors:Janicak PG, Davis JM, APA 151 st Annual Meeting, Toronto, 1998.*
97. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD ve ark. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:49-55.