BÖLÜM IX

ŞİZOFRENİNİN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİNDE GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

Uzm. Dr. Ferit ŞAHİN

Yerköy Devlet Hastanesi, Psikiyatri Birimi, Yozgat, Türkiye

e-mail: feritsahin.dr@gmail.com,

Orcid no: 0000-0003-2686-3990

Dr. Öğr. Üyesi Bahadır GENİŞ

Kocaeli Üniversitesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

e-mail: bahadirgenis06@gmail.com,

Orcid No: 0000-0001-8541-7670

Şizofreni, genellikle erken yetişkinlikte başlayan ve yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık %1 olan kronik bir nöropsikiyatrik hastalıktır (Mueser & McGurk, 2004). Hastalarda psikozun ayırt edici semptomlarına (sanrılar, halüsinasyonlar, çağrışımlarda bozulma) ek olarak, duygusal ifade kaybı, içe kapanıklık gibi negatif belirtiler ve dikkat eksikliği, bellek bozuklukları gibi bilişsel bozulmalar da eşlik etmektedir (Goff, 2021).

20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren teknolojinin gelişmesi, beynin nörokimyasal yapısının daha iyi anlaşılması, psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde serotonin ve dopaminle ilgili yolakların keşfi, psikofarmakolojideki gelişmeyi de hızlandırmış ve birçok antipsikotik ilaç da şizofreni tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde şizofreni başta olmak üzere psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar temel olarak dopaminerjik ve serotonerjik yolaklar üzerinden etkilerini göstermektedir. Antipsikotik tedavilerin temel hedefi psikotik belirtilerde en az yan etkiyle iyileşmenin sağlanması, hastalık öncesi işlevselliğin kazanılması ve nükslerin önlenmesidir (Maroney, 2020).

Bu gözden geçirme yazısında şizofrenide tedavi hedeflerinin daha iyi anlaşılabilmesi için ilk olarak şizofreni belirtileri üç başlık altında kısaca özetlenecek, daha sonra şizofreninin farmakolojik tedavisinde kullanılan ilaçların tedavi etkinlikleri ve sık görülen yan etkileriyle ilgili genel bilgiler aktarılacak ve son olarak da geliştirilmekte olan ve araştırmaları devam eden bazı antipsikotik ilaçlardan bahsedilecektir.

1. Şizofreni Belirtileri

1.1. Pozitif Belirtiler

Bu belirtiler çağrışımlarda bozulma, sanrılar (hezeyanlar), varsanılar ve bunlarla ilişkili davranışsal bozukluklardır. Şizofrenide pozitif semptomlar oldukça çeşitlilik gösteren belirtilerdir. Sanrılar, şizofreninin en temel pozitif belirtileridir. DSM-5'te sanrılar aksi yönde kanıt olmasına rağmen değiştirilemez inançlar olarak tanımlanmıştır (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed*, 2013). Sanrılar düşünce içeriğindeki bozulmanın en göze çarpan örneği olup bunlardan en sık rastlananlar kötülük görme ve üzerine alınma sanrılarıdır. Diğer sanrı tipleri ise düşünce okunması, düşünce sokulması, düşünce yayımlanması, düşünce çıkarılması sanrıları, bedensel, dinsel ve grandiyöz sanrılar, kontrol edilme, suçluluk ve günahkarlık sanrılarıdır (Sadock, Sadock, & Ruiz, 2017). Bunlardan biri ya da birkaçı aynı hastada bulunabilir. Varsanılar ya da diğer adıyla halüsinasyonlar ise işitme, görme, koku, dokunma, tat halüsinasyonları formunda olabilir. Bunlardan en sık görüleni hastalarda genellikle rahatsız edici seslerin duyulduğu işitsel halüsinasyonlardır (Sadock et al., 2017). Pozitif belirtiler, genellikle hastalığın akut döneminde ya da alevlenme dönemlerinde daha belirgin olup antipsikotik tedaviye negatif belirtilere ve bilişsel belirtilere kıyasla daha iyi cevap verirler (Carbon & Correll, 2014).

1.2. Negatif Belirtiler

Şizofreni hastalarında işlevsellikte bozulmayla giden bu belirtiler duygulanımda azalma, avolüsyon (bir işe başlama, sürdürme ve sonlandırma yetisinde bozulma), anhedoni (genel ilgi ve istek kaybı), otizm (dış dünyadan soyutlanma durumu), aloji (düşünce içeriğinin fakirleşmesi), ambivalans (bir nesne, kişi ya da bir durumla ilgili karşıt duyguların yoğun bir şekilde bir arada olması) gibi belirtilerdir. Bu belirtiler şizofrenide birincil olarak görülebileceği gibi, pozitif belirtilere

ya da ilaç kullanımına ikincil olarak da görülebilir. Negatif belirtiler oldukça yaygındır ve hastalığın seyri sırasında herhangi bir noktada ortaya çıkabilir. İlk psikotik atağı olan hastaların %90'ına kadarında en az 1 negatif semptomun olduğu, yüzde 35 ile yüzde 70 kadarında başta var olan negatif belirtilerin devam ettiği bildirilmiştir (Correll & Schooler, 2020).

1.3. Bilişsel Belirtiler

Şizofrenide değişen derecelerde bilişsel bozulma da sık görülmektedir. Bunlar; dikkat, bellek, sözel akıcılık, problem çözme yeteneği, bir amacı belirleyebilme ve sürdürebilme becerisi, dürtülerin denetimi, zihinsel esneklik gibi alanlarda tedaviye genellikle kısmen yanıt veren ya da hiç yanıt vermeyen belirtiler olarak sıralanabilir.

Tüm bu belirtiler sonucunda hastaların işlevsellikleri ve sosyal uyumları bozulur. Kişilerarası ilişkiler hemen daima bozulmuştur. Bu yüzden eğitim ve öğretim hayatları sekteye uğrayabilir. Akademik başarıda düşme görülebilir. Toplum içerisindeki uygunsuz davranışlarından dolayı dışlanabilirler. Aile hayatları, akraba ve arkadaşlarıyla ilişkileri bozulabilir. Özbakımda azalma sonucu hijyen sorunları görülebilir. Bazı hastalarda kendisine ya da başkalarına zarar verme eğilimi olabilir. Hastalığın seyri içerisinde alkol ve madde kullanım bozuklukları, uyku bozuklukları, duygudurum bozuklukları, depresyon, anksiyete, obsesyonlar görülebilir (Buckley, Miller, Lehrer, & Castle, 2009). Eşlik eden hastalıklar hastalığın seyrini daha da kötüleştirir. Genellikle hastalığın başlangıç döneminde hasta olduklarının farkında değillerdir. Bu da tedaviye uyumu güçleştirir.

2. Şizofreni Tedavisinde Yaşanan Sorunlar

20.yüzyılın ikinci yarısından itibaren psikofarmakolojideki gelişmeler şizofreni tedavisinde çığır açmış olsa da şizofreni tedavisi birçok bakımdan sorunludur. Bu sorunlardan birincisi tedavi etkinliğiyle ilgili yaşanan sorunlar diğeri ise ilaçların yan etkileridir.

2.1. Tedavi Etkinliği

Şizofreninin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve mevcut antipsikotikler sadece hastaların yaklaşık yarısının bağımsız hayat sürebilmelerine olanak tanımaktadır (Stroup, J, M, & McEvoy, 2000). Halihazırda mevcut olan antipsikotik ilaçlar ağırlıklı olarak

halüsinasyonları, sanrıları, düşünce bozukluklarını ve bunlarla ilişkili olarak ortaya çıkan davranış bozukluklarını ve saldırganlığı tedavi ettiğinden, dikkat geleneksel olarak pozitif semptomların tedavisine odaklanmıştır. Bununla birlikte, süreğen negatif belirtiler ve klinik olarak ilgili bilişsel bozulma, şizofreni hastalarının sırasıyla yaklaşık %40'ını ve %80'ini etkiler (Carbon & Correll, 2014). Ayrıca, negatif ve bilişsel belirtiler, işlevsel sonuçlarla yakından ilişkilidir ve genel hastalık yüküne önemli ölçüde katkıda bulunur (Correll & Schooler, 2020). Şizofreni tedavisinde tedaviye direnç sorunu olan bir grup hasta vardır ve bunlar tüm şizofreni hastalarının yaklaşık üçte biri kadardır (Steven G. Potkin et al., 2020). Tedaviye dirençli şizofreni (TRS), yeterli doz ve sürede iki farklı gruptan antipsikotik ilaç kullanılmasına rağmen semptomların devam etmesi olarak tanımlanmıştır (S. G. Potkin et al., 2020). Tedaviye dirençli şizofrenide tek altın standart tedavi klozapin olup hastaların yüzde 60'ı klozapine de yanıt vermemektedir (Siskind, Siskind, & Kisely, 2017). Bu durumda ise antipsikotik kombinasyon tedavileri ya da antipsikotik grubu dışındaki ilaçlarla güçlendirme tedavileri ya da elektrokonvulsif tedavi denenmektedir. Şizofreni hastalarının %80 ila %90'ı, hastalıklarının bir noktasında, genellikle idame tedavisine uyumsuzlukla ilişkili olarak bir nüks yaşarlar (Fellner, 2017). Tüm bu olumsuzluklar nedeniyle hastalığın sık nüks etmesi, sık hastane yatışları, hastalığın bireye ve sağlık harcamalarına getirdiği ekonomik yük de göz önünde bulundurulunca yeni ilaç araştırmaları hastalar, hasta yakınları ve klinisyenlerin umutla beklediği bir saha haline gelmektedir.

2.2. Yan Etkiler

Antipsikotik ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkiler hastalarda fiziksel ve ruhsal sorunlara yol açabilmekte, hastaların yaşam kalitesindeki düşme ilaçların tedavide başarılı olduğu noktaları gölgelemektedir. Öyle ki hiçbir yan etki olmaksızın antipsikotik ilaç kullanımı klinikte çok nadir rastlanan bir durumdur. Yeni ilaçlardan beklenen ise negatif ve bilişsel belirtiler de dahil olmak üzere hastalık belirtilerinde maksimum düzeyde etkinlik sağlanırken ilaç yan etkilerinin en az olmasıdır. Antipsikotik ilaç yan etkileri genel olarak aşağıda özetlenecektir.

2.2.1. Sedasyon

Sedasyon antipsikotik ilaçlarda sık rastlanan bir yan etki olup, ilaç uyumunun bozulmasına ve süreklilik gösterirse işlevsellikte bozulmaya yol açan bir yan etkidir. Bütün antipsikotik ilaçlar sedasyona yol açabilmekle birlikte bu etki klorpromazin gibi düşük potensli birinci kuşak antipsikotik ajanlarda ve klozapin, olanzapin, ketiapin gibi ikinci kuşak ajanlarda belirgindir (Miller, 2004). Yapılan çalışmalar sedasyonun, ilacın histamin H1 reseptörlerine olan afinitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Richelson & Souder, 2000; Solismaa et al., 2017). Genel kural olarak antipsikotik etki bakımından düşük potensli ajanlar diğer bir ifadeyle antipsikotik etki oluşması için daha yüksek dozlar gerektiren ajanlarda sedasyon daha sık gözlenmektedir. Bir ilacın sedatif etkisinde histamin H1 reseptörlerine afinitesi ve dozu rol oynamakla birlikte nihai olarak sedatif etkiyi belirleyen, merkezi sinir sisteminde histamin H1 reseptörlerine ulaşan ilacın miktarıdır. Örneğin, histamin H1 reseptörleri için çok az afiniteye sahip olan ketiapin, daha az güçlü bir antipsikotik ilaçtır ve psikotik belirtilerde etkili olması için risperidon ve ziprasidon gibi daha yüksek potensli ilaçlardan çok daha yüksek dozda kullanılması gerekir. Bu nedenle, ketiapin klinik kullanımda hastalar üzerinde risperidon ve ziprasidondan daha fazla sedatif etkiye sahiptir (Miller, 2004).

2.2.2. Hipotansiyon

α1 adrenoreseptör antagonizmasının derecesine bağlı olarak tüm antipsikotik ilaçlarla, özellikle düşük potensli birinci kuşak antipsikotiklerle ve klozapinle ortostatik hipotansiyon meydana gelebilir. Risperidon ve ketiapin hızlı titre edildiğinde de ortaya çıkabilir. Bu etki, yaşlı erişkinlerde, tansiyon ilaçları kullananlarda ve diğer kardiyovasküler hastalıkları olanlarda daha yaygındır (Haddad & Sharma, 2007).

2.2.3. Antikolinerjik Etkiler

Bunlar kabızlık, ağız kuruluğu ve buna bağlı dişlerde çürüme, üriner retansiyon, bulanık görme gibi etkileri kapsar. Düşük potensli birinci kuşak antipsikotiklerin ve klozapinin antikolinerjik etkilere neden olma olasılığı yüksektir; olanzapin ve ketiapin'in yüksek dozlarda antikolinerjik etkilere yol açtığı gösterilmiştir (Chew et al., 2006).

2.2.4. Ekstrapiramidal Yan Etkiler

Ekstrapiramidal yan etkilerin antipsikotik ilaçların santral sinir sisteminin başta bazal ganglionlar ve kaudat nukleus olmak üzere çeşitli bölgelerindeki antidopaminerjik etkilerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (Kamin, Manwani, & Hughes, 2000). Parkinson benzeri semptomlar, akatizi, distonik semptomlar, diskinezi, geç distoni, geç diskinezi gibi yan etkiler bunlardan bazılarıdır. Bu belirtiler doz artışıyla birlikte daha belirgindir. En sık yüksek potensli birinci kuşak antipsikotiklerin kullanımında ortaya çıkmakla birlikte yüksek dozda risperidon, amisulpirid gibi ikinci kuşak antipsikotiklerle ve aripipirazol gibi üçüncü kuşak antipsikotik ilaçlarla da ortaya çıkabilmektedir (Divac, Prostran, Jakovcevski, & Cerovac, 2014; Thomas, Caballero, & Harrington, 2015). Bu yan etkiler hastaların yaşam kalitesini belirgin biçimde düşürmekte ve buna bağlı olarak ilaç uyumunun bozulmasına ve nükslere neden olmaktadır.

2.2.5. Hiperprolaktinemi

Antipsikotikler, hipotalamusta üretilen dopaminin hipofiz mamotropik hücreleri üzerindeki normal tonik inhibisyonunu bloke ederek yüksek prolaktin seviyelerine neden olur. Birinci kuşak antipsikotikler, bu olumsuz etkiye neden olma açısından en büyük riski oluşturmaktadır; bununla birlikte, ikinci kuşak antipsikotikler, özellikle risperidon ve paliperidon da sıklıkla prolaktin sekresyonunu arttırır. Aripiprazol, klozapin, olanzapin, ziprasidon ve ketiapin nadiren hiperprolaktinemiye yol açar. Hiperprolaktineminin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilecek kısa ve uzun vadeli sonuçları vardır. Bunlar: menstrüel bozukluklar, galaktore, cinsel işlev bozukluğu, jinekomasti, kısırlık, azalmış kemik mineral yoğunluğu ve muhtemelen meme kanseridir (Bostwick, Guthrie, & Ellingrod, 2009).

2.2.6. Cinsel Fonksiyon Bozuklukları

Antipsikotik ilaç kullanan hastaların neredeyse yarısı, ilaca bağlı cinsel işlev bozukluğu sorunları bildirmektedir. Bu durum ise ilaç uyumunda azalmaya yol açabilecek ve yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilecek bir yan etkidir (Wallace, 2001). Antipsikotiklerin kullanımı, libido, uyarılma ve orgazm dahil olmak üzere cinsel işlevin tüm aşamalarını etkileyebilir. Hem birinci kuşak hem de ikinci kuşak

antipsikotikler erkeklerde ve kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluklarına neden olabilir (Waldinger, 2015). Özellikle birinci kuşak antipsikotiklerin erkeklerde spontan, ağrılı veya retrograd ejakulasyonun (geri boşalma) yanı sıra priapizm dahil olmak üzere sertleşme ve boşalma bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir (Schmidt et al., 2012).

2.2.7. Metabolik Yan Etkiler

Antipsikotiklerin kullanımı, kilo alımı, insülin direnci ve aterojenik lipit profili gibi metabolik yan etkilerle ilişkilidir. Bu yan etkiler aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet için risk faktörü olup morbidite ve mortaliteyi artırdığı gibi hastanın tedaviye uyumunu da bozabilmektedir. Özellikle ikinci kuşak ilaçlardan klozapin ve olanzapin yüksek riskte kilo alımı ile ilişkilidir, ziprasidon ve aripiprazol gibi ajanlarla bu etki minimaldir. Birinci kuşak antipsikotikler de dahil diğer ajanlarla orta riskte kilo alımı olduğu bildirilmiştir (Gardner, Baldessarini, & Waraich, 2005).

2.2.8. Kardiyovasküler Yan Etkiler

Bütün antipsikotik ilaçlar elektrokardiyogramda QT aralığında uzamaya, kardiyak aritmilere ve ani ölümlere yol açabilir. Bu etki ilk çıkan antipsikotik ilaçlarda (özellikle tiyoridazin ve ziprasidon) ve kardiyovasküler riski olan hastalarda daha fazladır ve tedavi başlarken ilaç seçimini etkiler (Kutcher et al., 2005). Hatta tiyoridazin ciddi kardiyak yan etkileri nedeniyle 2005 yılında piyasadan çekilmiştir. Antipsikotikler metabolik sendroma yol açarak dolaylı olarak da koroner arter hastalığı riskini artırabilirler. Klozapin kardiyomiyopatiye yol açabilir ve bu durum ilacın kesilmesini gerektirir (Howell, Yarovova, Khwanda, & Rosen, 2019). Antipsikotik ilaçların tromboembolizm riskini artırdığına dair kanıtlar da vardır (Di, Chen, Shen, & Cui, 2021). Şizofreni hastaları genel popülasyondan ortalama 25 yıl önce ölmektedir ve bu fark giderek artmaktadır (Kritharides, Chow, & Lambert, 2017). Bunda doğrudan ya da dolaylı kardiyovasküler etkilerin de payı olduğu düşünülmektedir.

2.2.9. Diğer Yan Etkiler

Sık görülmeyen ancak ölümcül olabilen yan etkiler de antipsikotik kullanımı sonucunda ortaya çıkabilmektedir. Klozapin kullanımı sonucu agranülositoz ortaya çıkabildiğinden hastalar tam kan sayımı ile düzenli olarak monitorize edilirler (Wiciński & Węclewicz, 2018). Bu klinisyenin

tercihine bırakılmamıştır ve reçete yazımı sırasında hastanın beyaz küre düzeylerinin görülmesini gerektirmektedir. Özellikle yüksek potensli birinci kuşak antipsikotiklerin kullanımı sırasında ortaya çıkabilen kas rijiditesi, otonomik disfonksiyon, ateş ve bilinç değişikleri gibi belirtilerle ortaya çıkan nöroleptik malign sendrom da hayatı tehdit edici akut bir idiyosinkratik reaksiyon olup, erken tanı ve hızlı müdahaleyi gerektirir (Berman, 2011). Bütün antipsikotikler nöbet eşiğini düşürebilmekle birlikte bu etki klozapinde ve klorpromazin gibi düşük potensli birinci kuşak antipsikotiklerde en fazladır (Pacia & Devinsky, 1994). Bu durum özellikle epilepsi hastalığı olan bireylerde ilaç seçimini etkilemektedir.

3. Şizofreni Tedavisinde Yeni İlaçlar

3.1. Lumateperone tosylat (ITI-007)

Diğer ikinci kuşak antipsikotiklere benzer şekilde lumateperon, 5-HT2A ve D2 reseptörlerinin bir antagonistidir. Lumateperon, 5-HT2A için yüksek afiniteye, D2 için orta afiniteye, α-1 ve histamin-1 reseptörleri için düşük afiniteye sahiptir. Lumateperonun α-1 ve histamin-1 reseptörlerine nispeten düşük bağlanma afinitesi nedeniyle, aripiprazol, ketiapin, klozapin ve olanzapin gibi bazı diğer ikinci kuşaklara kıyasla bu reseptörlerin antagonizması ile ilgili daha az yan etki ile ilişkili olması beklenmektedir. D2 reseptörlerinde, lumateperon bir presinaptik parsiyel agonist ve postsinaptik antagonisttir. Lumateperon ayrıca serotonin taşıyıcısına bağlanması nedeniyle serotonin geri alım inhibisyonunu da engeller. Lumateperonun, mTOR protein yolağındaki etkilerinin bir sonucu olarak N-metil-d-aspartat kanallarının GluN2B alt biriminin fosforilasyonunu artırarak glutamaterjik aktiviteyi dolaylı olarak modüle ettiği gösterilmiştir (Snyder et al., 2015).

Lumateperonun etkinliğini araştıran 4 haftalık prospektif bir çalışmada 335 akut psikotik hasta plasebo grubu, risperidon grubu, lumateperon 42 mg ve lumateperon 84 mg gruplarına ayrılmıştır. 42 mg ilaç alan grupta plasebo grubuna kıyasla genel psikopatolojide, pozitif semptomlarda, sosyal içe çekilme semptomlarında ve depresyon semptomlarında anlamlı olarak düzelme olduğu bildirilmiştir. 84 mg alan grup ise ilginç bir şekilde plaseboya kıyasla anlamlı düzelme göstermemiştir. 42 mg lumateperon plaseboyla kıyaslandığında yan etkiler açısından anlamlı farklılık olmadığı en yaygın istenmeyen etkinin plasebo grubunun %13'ünde, 42 mg lumateperonun %17'sinde, 4 mg risperidon'un

%21'inde ve 84 mg lumateperon alan grubun % 32.5'inde meydana gelen somnolans/sedasyon olduğu bildirilmiştir. Lumateperon ile ilişkili ekstrapiramidal yan etkilerin plasebo ile gözlemlenenlerden önemli ölçüde farklı olmadığı saptanmıştır (lumateperon için % 6.7 ve plasebo için %6.3). Risperidon ile yapılan post hoc karşılaştırmalarda, lumateperon grubunda önemli ölçüde daha düşük açlık glikozu, toplam kolesterol, trigliserit ve prolaktin seviyeleri olduğu bildirilmiştir. Kardiyovasküler fonksiyon ölçümlerinin lumateperon ve plasebo grupları arasında benzer olduğu ve lumateperon kullanımı ile ilişkili ciddi yan etki olmadığı bildirilmiştir (Lieberman et al., 2016).

Bu yazı yazıldığı sırada tek yayınlanmış faz-3 çalışmasının sonuçlarına göre, 42 mg lumateperon ile tedavi plaseboya kıyasla şizofreninin akut alevlenmesi olan hastalarda şu anda mevcut antipsikotiklerle yaygın olarak gözlenen yan etkilerin çoğuna neden olmadan semptomları önemli ölçüde iyileştirmiştir. Yapılan analizler sonucunda, 42 mg lumateperon alan 54 hastada (%36.5) plasebo alan grupta ise 36 hastada (%25.5) pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS) toplam puanında %30 veya daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir. Etki büyüklükleri açısından karşılaştırıldığında ise lumateperon tedavisi sonrasında PANSS toplam puanlarındaki azalmanın FDA tarafından yeni onay almış olan lurasidon, breksipiprazol ve kariprazin gibi birçok antipsikotikle benzer olduğu bildirilmiştir (Correll, Davis, et al., 2020). Lumateperonun bipolar depresyonda da ekleme tedavisi olarak etkili olduğu bildirilmiştir (D'Souza et al., 2021). İlaç, 2019 yılında şizofreni tedavisi için FDA onayı almıştır ve Calypta jenerik ismiyle ilaç piyasasında yerini almıştır.

Lumateperonla ilgili çalışmalar ışığında birtakım çıkarımlar yapılabilir. İlk olarak uzun süreli izlem çalışmalarının sonuçları ilacın etkinliği ve tolerabilitesi açısından daha net yorumlar yapmamızı sağlayacaktır. İkinci olarak, ilacın kognitif fonksiyonlardaki bozulmalara ve negatif semptomlara etkili olup olmadığına dair elimizde bir kanıt yoktur. İlacın en göze çarpan özelliği tolere edilebilirliğinin ve yan etki profilinin iyi gözüküyor olmasıdır. Sonuç olarak eldeki verilerle diğer antipsikotik ilaçlara kıyasla daha etkili ve eşsiz bir ilaç olduğunu söylemek mümkün değildir (Kantrowitz, 2020).

3.2. Olanzapin/Samidorfan (ALKS 3831)

Olanzapin/samidorfan, sabit dozda (10 mg) samidorfan (bir μ-opioid reseptör antagonisti) ve olanzapinin çeşitli dozlarını içeren bir kombinasyon tedavisidir. Bu kombinasyon tedavisinin amacı, olanzapin tedavisinin etkinliğini sürdürürken olanzapin ile ilişkili kilo alımını ve olumsuz metabolik etkileri azaltmaya yardımcı olmaktır (Sun, McDonnell, & von Moltke, 2018). Samidorfanın olanzapine eklenmesinin sıçanlarda ve primatlarda kilo alımını ve insülin rezistansını azalttığı gösterilmiştir (Cunningham et al., 2019). Bu kombinasyonun olanzapinin etkinliği devam ederken daha iyi metabolik profil sağladığı klinik araştırmalarda da gösterilmiştir (Correll, Newcomer, et al., 2020). Lybalvi jenerik ismiyle Mayıs 2021'de FDA onayı alan ilacın 2021'in son çeyreğinde piyasaya sürülmesi beklenmektedir (Parsons, 2021).

3.3. Pimavanserin

Parkinson hastalığına bağlı olarak gelişen psikozun tedavisi için 2016 yılında Nuplazid jenerik ismiyle FDA onayı alan ilaç, 5 HT2A reseptörü üzerinde ters agonist etki gösteren ve D2 reseptörleriyle etkileşimi olmayan bir antipsikotik ilaçtır (Maroney, 2020).

Pimavanserin, şizofreni tedavisinde rutin antipsikotik tedaviye eklenen bir güçlendirme tedavisi ve kalıntı semptomlar için potansiyel bir monoterapi olarak incelenmiştir. 2012 yılında yapılan bir çalışmaya göre devam eden bir risperidon tedavisinde risperidon dozunun 2 mg'a düşürülmesi ve pimavanserin eklenmesiyle risperidon 6 mg kullanmaya göre etkinliğin değişmediği, daha az metabolik yan etki ve hiperprolaktinemi saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada haloperidol tedavisine pimavanserin eklenmesinin ise etkinliği artırmadığı bildirilmiştir (Meltzer et al., 2012). Yapılan son iki plasebo kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre antipsikotik tedaviye pimavanserin eklenmesinin negatif semptomlarda düzelme sağladığı bildirilmiştir (Jones, Strassnig, & Harvey, 2020). Negatif belirtilerde etkili görünüyor olması ve ekstrapiramidal yan etkiler açısından avantajlı olması ilacı değerli kılan özelliklerdir ve bununla ilgili klinik araştırmalar devam etmektedir.

3.4. Roluperidon (MIN-101)

Roluperidon (MIN-101) yeni bir siklik amid türevidir. Presinaptik ya da postsinaptik dopaminerjik reseptörler için afinitesi yoktur ve bir antagonist olarak sigma-2 ve 5-HT2A reseptörleri için eşit derecede yüksek afiniteye sahiptir (Jones et al., 2020). Dopamin reseptörleri ile doğrudan etkileşime giriyor gibi görünmese de yüksek dozlarda dihidroksifenilasetik asit ve homovanilik asit gibi dopamin metabolitlerininin yanında hafif bir prolaktin artışına neden olması zayıf bir antagonistik etkisi olduğunu düşündürmektedir (Keefe et al., 2018). Roluperidon ayrıca alfa-1 adrenerjik reseptörlerde antagonistik etki gösterir, ancak muskarinik, kolinerjik ve histaminerjik reseptörlere afinitesi düşüktür veya yoktur (Harvey et al., 2020; Keefe et al., 2018).

Bir randomize plasebo kontrollü çalışmada son 3 aydır semptomatik açıdan stabil ve PANSS negatif alt ölçeğinde en az 20 puan alan 244 şizofreni hastası üç gruba ayrılmıştır. Grupların halihazırda aldığı tedavilere sırasıyla plasebo, 32 mg/gün ve 64 mg/gün roluperidon eklenmiştir. 12 haftalık izlem sonucunda bu üç grup karşılaştırılmış ve roluperidone 32 mg/gün (etki büyüklüğü, d=0.45) ve roluperidon 64 mg/gün (etki büyüklüğü, d=0.57) alan grupta plasebo grubuna kıyasla negatif semptomlarda anlamlı azalma olduğu bulunmuştur (Davidson et al., 2017). Aynı çalışma yeniden analiz edildiğinde ilginç olarak plasebo grubuna kıyasla 32 mg/gün dozda bilişsel belirtilerde anlamlı düzelme olurken 64 mg/gün dozda bilişsel belirtilerde anlamlı düzelme olmadığı bildirilmiştir (Keefe et al., 2018).

3.5. TAAR-1 Agonistleri

İlk olarak 2001 yılında keşfedilen TAAR-1 (Eser aminle ilişkili reseptör-1), merkezi sinir sistemi, koku alma epiteli ve diğer çeşitli dokularda bulunan bir G proteini kenetli reseptördür (Krogmann et al., 2019). TAAR-1 reseptörü, yapısal olarak monoaminerjik nörotransmiterlere benzeyen endojen eser aminler aracılığıyla aktive edilir. TAAR-1 reseptörünün agonistleri arasında amfetamin ve metamfetamin bulunur. Ayrıca TAAR-1 reseptörü triptamin, norepinefrin ve serotonin ile karşılaştırıldığında en çok dopamine, ardından glutamine yanıt veriyor gibi görünmektedir (Krogmann et al., 2019). Tüm bu özelliklerinden dolayı şizofreni tedavisinde hedef olabileceği düşünülmüş ve sıçanlarda antipsikotik etkilerinin olduğu, sosyal davranışlarda gelişme sağladığı ve

antidepresan benzeri etkilerinin olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir (Revel et al., 2013).

"SEP- 363856" şizofrenideki etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla incelenen tek TAAR-1 agonistidir (Dodd et al., 2021). Tek bir plasebo kontrollü çalışmada plasebo grubuyla (sayı=125) SEP- 363856 alan grup (sayı=120) karşılaştırılmış ve 4 haftalık izlem çalışması sonucunda SEP- 363856 alan grupta PANSS pozitif, negatif ve genel psikopatoloji alt ölçeklerinin hepsinde plasebo alan gruba göre anlamlı olarak daha fazla azalma olduğu bildirilmiştir. Yan etkiler bakımından plasebo grubuyla anlamlı farklılık saptanmamıştır (Koblan et al., 2020). Bu çalışmanın devamı olarak yürütülen 26 haftalık açık uçlu izlem çalışmasında plasebo alan gruptaki hastalardan devam çalışmasına katılmayı kabul edenlere SEP-363856 verilmiş ve 26 haftalık izlem sonucunda PANSS total skorlarında (−27.9±16.4) puanlık düşüş olduğu daha önce ilaç alan ve devam çalışmasında izlenen grupta ise (−17.1±12.4) puanlık düşüş olduğu bildirilmiştir. İlacın etkinliğinin TAAR-1 üzerinden olduğu kesin olmasa da bunun nasıl olduğu ilerideki çalışmalarla daha iyi anlaşılacaktır (Dodd et al., 2021). İlacın şizofreni tedavisinde çok yeni bir mekanizmayla ilişkilendirilmesi ve bu ilk çalışmada olumlu sonuçlar elde edilmesi şizofreni tedavisindeki gelişmeler adına umut vericidir.

3.6. Glutamat Reseptör Düzenleyicileri

Geçtiğimiz yıllarda N-metil-D-aspartat reseptörlerinin (NMDAR) şizofreni patofizyolojisi ve nöroplastisite üzerindeki öneminin anlaşılmasıyla şizofrenide glutamerjik sistemi hedef alan tedavi arayışları başlamıştır (Moghaddam & Javitt, 2012). Glutamaterjik sistem modülatörlerinin temel hedefi şizofrenideki bilişsel belirtilerde düzelme sağlanmasıdır. Sağlıklı gönüllülere subanestetik dozlarda bir NMDAR antagonisti olan ketamin verilmesinin şizofrenidekine benzer şekilde öğrenme ve hafıza bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir (Ranganathan et al., 2017). Sağlıklı gönüllülere iyonotropik bir glutamat reseptörü olan AMPA reseptörünün (AMPAR) pozitif allosterik modülatörü olan BIIB-104 (PF-04958242) verilmesinin ketamine bağlı bilişsel bozuklukları hem hayvan modellerinde hem de insanlarda azalttığı bildirilmiştir (Ranganathan et al., 2017). BIIB-104'ün faz-2 çalışmaları henüz devam etmektedir (NCT02855411).

3.7. KarXT (Ksanomeline/trospiyum)

Şizofreninin pozitif ve bilişsel semptomlarının tedavisinde M1 ya da M4 muskarinik kolinerjik reseptörleri hedef alan farmakolojik yaklaşımların faydalı olabileceği öne sürülmüştür (Dean, McLeod, Keriakous, McKenzie, & Scarr, 2002; Tandon et al., 1999). Hem M1 hem de M4 reseptörlerine bağlanan bir radyoligand olan [3H] pirenzepin kullanılarak yapılan ölüm sonrası çalışmalar, prefrontal korteks, anterior singulat korteks, striatum, superior temporal girus ve hipokampusta M1/M4 ekspresyonunda azalmalar olduğunu göstermiştir (Erskine et al., 2019). M1 ve M4'e spesifik ligand kullanılarak yapılan çalışmalar hipokampüste M4 gen ekspresyonunda, prefrontal kortekste M1 gen ekspresyonunda azalma olduğunu göstermiştir (Erskine et al., 2019). Ölüm sonrası çalışmalar, seçici olmayan bir M1/M4 reseptör ligandı, [I-123]iyodokuinüklidinil benzilat ([123I]IQNB) kullanan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) çalışmasıyla insanlarda in vivo olarak desteklenmiştir. Daha önce ilaç kullanmamış şizofreni hastalarında korteks ve striatumda muskarinik reseptörlerde %33 azalma olduğu ve buna ek olarak, frontal korteks ve striatumdaki muskarinik reseptör mevcudiyetinin pozitif semptomlarla ters yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir (Raedler et al., 2003). Bir SPECT (tek foton emisyon tomografisi) çalışmasında hiç ilaç kullanmamış psikotik bozukluğu olan hastaların prefrontal korteksindeki M1/M4 ekspresyonundaki azalmanın negatif belirtilerle ilişkili olduğu, hipokampus ve prefrontal kortekste M1/M4 ekspresyonundaki azalmanın sözel öğrenme ve bellek bozukluklarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Scarr, Sundram, Keriakous, & Dean, 2007).

M1 ve M4 muskarinik reseptörlerinin bir agonisti olan ksanomeline, antipsikotik özelliklere sahip olup dopamin reseptör bloke edici aktiviteden yoksundur ancak özellikle yüksek dozlarda başta gastrointestinal sistemde olmak üzere ilaç kullanımına engel teşkil eden birtakım kolinerjik yan etkilere neden olur (Mirza, Peters, & Sparks, 2003). 20 katılımcının olduğu bir plasebo kontrollü pilot çalışmada ksanomelinin şizofreni hastalarında hem bilişsel işlevlerde hem de psikotik belirtilerde etkili olduğu bildirilmiştir (Shekhar et al., 2008). Trospiyum, ksanomeline'nin periferik kolinerjik etkilerini azaltan periferik etkili bir muskarinik reseptör antagonistidir (Staskin et al., 2010). Bundan dolayı

ksanomeline trospiyumla kombine edilerek denenmiştir. Faz 2 çalışmasında 182 katılımcı plasebo ve ksanomeline/trospiyum grubu olmak üzere 2 gruba randomize edilmiş ve iki grup beş hafta süreyle semptomlar ve yan etkiler açısından izlenmiştir. PANSS toplam puanındaki değişikliğin ksanomeline-trospiyum grubunda -17.4 puan ve plasebo grubunda -5.9 puan olduğu bildirilmiştir (etki büyüklüğü: 0.75). İki grup arasında tedaviyi bırakma oranları benzer olup xanomeline/trospiyum grubunda en sık görülen yan etkiler sırasıyla kabızlık, bulantı, ağız kuruluğu, dispepsi, kusma ve baş ağrısı olarak bildirilmiştir. Kabızlık haricindeki yan etkilerin hemen hepsine 5.haftada tolerans gelişmiş olup bu yan etkilerin hiçbiri ilacı kesmeye neden olmamıştır (Brannan et al., 2021).

4. Sonuç

Şizofreni tedavisindeki son gelişmeler incelendiğinde hastaların sosyal yaşama katılımı ve bağımsız yaşayabilmesinin yanında ilaç yan etkilerinin en aza indirilmesine yönelik birçok araştırma olduğu görülmektedir. Şizofreni patofizyolojisiyle ilgili yeni bilgiler elde edilmesi ilaç çalışmalarını da paralel olarak hızlandırmakta, ilaç çalışmalarından öğrendiğimiz bilgiler ise şizofreni patofizyolojisiyle ilgili bilgi birikimini artırmaktadır. Şizofreni tedavisinin günümüzde geldiği nokta geçmişle kıyaslandığında çok ileride, hedefler düşünüldüğünde ise çok geridedir ve kat edilmesi gereken engellerle dolu uzun bir yol vardır. Yakın bir zamanda olmasa da artan bilimsel bilgi birikimiyle şizofreni tedavisinde çok daha tatmin edici sonuçlar alınacak gibi görünmektedir.

Kaynaklar

Berman, B. D. (2011). Neuroleptic malignant syndrome: a review for neurohospitalists. *Neurohospitalist, 1*(1), 41-47. doi:10.1177/1941875210386491

Bostwick, J. R., Guthrie, S. K., & Ellingrod, V. L. (2009). Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy, 29*(1), 64-73. doi:10.1592/phco.29.1.64

Brannan, S. K., Sawchak, S., Miller, A. C., Lieberman, J. A., Paul, S. M., & Breier, A. (2021). Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *N Engl J Med, 384*(8), 717-726. doi:10.1056/NEJMoa2017015

Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull, 35*(2), 383-402. doi:10.1093/schbul/sbn135

Carbon, M., & Correll, C. U. (2014). Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectr, 19 Suppl 1*, 38-52; quiz 35-37, 53. doi:10.1017/s1092852914000601

Chew, M. L., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., Lehman, M. E., Greenspan, A., Kirshner, M. A., . . . Gharabawi, G. (2006). A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. *Schizophr Res, 88*(1-3), 63-72. doi:10.1016/j.schres.2006.07.011

Correll, C. U., Davis, R. E., Weingart, M., Saillard, J., O'Gorman, C., Kane, J. M., . . . Vanover, K. E. (2020). Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry, 77*(4), 349-358. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.4379

Correll, C. U., Newcomer, J. W., Silverman, B., DiPetrillo, L., Graham, C., Jiang, Y., . . . Kahn, R. S. (2020). Effects of Olanzapine Combined With Samidorphan on Weight Gain in Schizophrenia: A 24-Week Phase 3 Study. *Am J Psychiatry, 177*(12), 1168-1178. doi:10.1176/appi.ajp.2020.19121279

Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment, 16*, 519-534. doi:10.2147/ndt.s225643

Cunningham, J. I., Eyerman, D. J., Todtenkopf, M. S., Dean, R. L., Deaver, D. R., Sanchez, C., & Namchuk, M. (2019). Samidorphan mitigates olanzapine-induced weight gain and metabolic dysfunction in rats and non-human primates. *J Psychopharmacol, 33*(10), 1303-1316. doi:10.1177/0269881119856850

D'Souza, I., Durgam, S., Satlin, A., Davis, R. E., Kozauer, S. G., Chen, R., . . . Calabrese, J. R. (2021). Lumateperone (ITI-007) in the Treatment of Bipolar Depression: Results from a Randomized Clinical Trial. *CNS Spectr, 26*(2), 150. doi:10.1017/s1092852920002370

Davidson, M., Saoud, J., Staner, C., Noel, N., Luthringer, E., Werner, S., . . . Luthringer, R. (2017). Efficacy and Safety of MIN-101: A 12-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of a New Drug in Development for the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry, 174*(12), 1195-1202. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17010122

Dean, B., McLeod, M., Keriakous, D., McKenzie, J., & Scarr, E. (2002). Decreased muscarinic1 receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry, 7*(10), 1083-1091. doi:10.1038/sj.mp.4001199

Di, X., Chen, M., Shen, S., & Cui, X. (2021). Antipsychotic use and Risk of Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis. *Psychiatry Res, 296*, 113691. doi:10.1016/j.psychres.2020.113691

Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. (2013). Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.

Divac, N., Prostran, M., Jakovcevski, I., & Cerovac, N. (2014). Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int, 2014*, 656370. doi:10.1155/2014/656370

Dodd, S., A, F. C., Puri, B. K., Maes, M., Bortolasci, C. C., Morris, G., & Berk, M. (2021). Trace Amine-Associated Receptor 1 (TAAR1): A new drug target for psychiatry? *Neurosci Biobehav Rev, 120*, 537-541. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.09.028

Erskine, D., Taylor, J. P., Bakker, G., Brown, A. J. H., Tasker, T., & Nathan, P. J. (2019). Cholinergic muscarinic M(1) and M(4) receptors as therapeutic targets for cognitive, behavioural, and psychological symptoms in psychiatric and neurological disorders. *Drug Discov Today, 24*(12), 2307-2314. doi:10.1016/j.drudis.2019.08.009

Fellner, C. (2017). New Schizophrenia Treatments Address Unmet Clinical Needs. *P t, 42*(2), 130-134.

Gardner, D. M., Baldessarini, R. J., & Waraich, P. (2005). Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Cmaj, 172*(13), 1703-1711. doi:10.1503/cmaj.1041064

Goff, D. C. (2021). The Pharmacologic Treatment of Schizophrenia—2021. *JAMA, 325*(2), 175-176. doi:10.1001/jama.2020.19048

Haddad, P. M., & Sharma, S. G. (2007). Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs, 21*(11), 911-936. doi:10.2165/00023210-200721110-00004

Harvey, P. D., Saoud, J. B., Luthringer, R., Moroz, S., Blazhevych, Y., Stefanescu, C., & Davidson, M. (2020). Effects of Roluperidone (MIN-101) on two dimensions of the negative symptoms factor score: Reduced emotional experience and reduced emotional expression. *Schizophr Res, 215*, 352-356. doi:10.1016/j.schres.2019.08.029

Howell, S., Yarovova, E., Khwanda, A., & Rosen, S. D. (2019). Cardiovascular effects of psychotic illnesses and antipsychotic therapy. *Heart, 105*(24), 1852-1859. doi:10.1136/heartjnl-2017-312107

Jones, M. T., Strassnig, M. T., & Harvey, P. D. (2020). Emerging 5-HT receptor antagonists for the treatment of Schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs, 25*(2), 189-200. doi:10.1080/14728214.2020.1773792

Kamin, J., Manwani, S., & Hughes, D. (2000). Emergency psychiatry: extrapyramidal side effects in the psychiatric emergency service. *Psychiatr Serv, 51*(3), 287-289. doi:10.1176/appi.ps.51.3.287

Kantrowitz, J. T. (2020). The Potential Role of Lumateperone—Something Borrowed? Something New? *JAMA Psychiatry, 77*(4), 343-344. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.4265

Keefe, R. S. E., Harvey, P. D., Khan, A., Saoud, J. B., Staner, C., Davidson, M., & Luthringer, R. (2018). Cognitive Effects of MIN-101 in Patients With Schizophrenia and Negative Symptoms: Results From a Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry, 79*(3). doi:10.4088/JCP.17m11753

Koblan, K. S., Kent, J., Hopkins, S. C., Krystal, J. H., Cheng, H., Goldman, R., & Loebel, A. (2020). A Non-D2-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia. *N Engl J Med, 382*(16), 1497-1506. doi:10.1056/NEJMoa1911772

Kritharides, L., Chow, V., & Lambert, T. J. (2017). Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. *Med J Aust, 206*(2), 91-95. doi:10.5694/mja16.00650

Krogmann, A., Peters, L., von Hardenberg, L., Bödeker, K., Nöhles, V. B., & Correll, C. U. (2019). Keeping up with the therapeutic advances in schizophrenia: a review of novel and emerging pharmacological entities. *CNS Spectr, 24*(S1), 38-69. doi:10.1017/s109285291900124x

Kutcher, S., Brooks, S. J., Gardner, D. M., Honer, B., Kopala, L., Labelle, A., . . . Williams, R. (2005). Expert Canadian consensus suggestions on the rational, clinical use of ziprasidone in the treatment of schizophrenia and related psychotic disorders. *Neuropsychiatric disease and treatment, 1*(2), 89-108. doi:10.2147/nedt.1.2.89.61042

Lieberman, J. A., Davis, R. E., Correll, C. U., Goff, D. C., Kane, J. M., Tamminga, C. A., . . . Vanover, K. E. (2016). ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Biol Psychiatry, 79*(12), 952-961. doi:10.1016/j.biopsych.2015.08.026

Maroney, M. (2020). An update on current treatment strategies and emerging agents for the management of schizophrenia. *Am J Manag Care, 26*(3 Suppl), S55-s61. doi:10.37765/ajmc.2020.43012

Meltzer, H. Y., Elkis, H., Vanover, K., Weiner, D. M., van Kammen, D. P., Peters, P., & Hacksell, U. (2012). Pimavanserin, a selective

serotonin (5-HT)2A-inverse agonist, enhances the efficacy and safety of risperidone, 2mg/day, but does not enhance efficacy of haloperidol, 2mg/day: comparison with reference dose risperidone, 6mg/day. *Schizophr Res, 141*(2-3), 144-152. doi:10.1016/j.schres.2012.07.029

Miller, D. D. (2004). Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 6*(Suppl 2), 3-7.

Mirza, N. R., Peters, D., & Sparks, R. G. (2003). Xanomeline and the antipsychotic potential of muscarinic receptor subtype selective agonists. *CNS Drug Rev, 9*(2), 159-186. doi:10.1111/j.1527-3458.2003.tb00247.x

Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012). From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology, 37*(1), 4-15. doi:10.1038/npp.2011.181

Mueser, K. T., & McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *Lancet, 363*(9426), 2063-2072. doi:10.1016/s0140-6736(04)16458-1

NCT02855411. Retrieved from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02855411

Pacia, S. V., & Devinsky, O. (1994). Clozapine-related seizures: experience with 5,629 patients. *Neurology, 44*(12), 2247-2249. doi:10.1212/wnl.44.12.2247

Parsons, L. (2021). FDA approves Alkermes' Lybalvi for schizophrenia and bipolar I disorder. Retrieved from http://www.pharmatimes.com/news/fda_approves_alkermes_lybalvi_for_schizophrenia_and_bipolar_i_disorder_1371075

Potkin, S. G., Kane, J. M., Correll, C. U., Lindenmayer, J.-P., Agid, O., Marder, S. R., . . . Howes, O. D. (2020). The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *npj Schizophrenia, 6*(1), 1. doi:10.1038/s41537-019-0090-z

Potkin, S. G., Kane, J. M., Correll, C. U., Lindenmayer, J. P., Agid, O., Marder, S. R., . . . Howes, O. D. (2020). The Neurobiology of Treatment-Resistant Schizophrenia: Paths to Antipsychotic Resistance and A Roadmap for Future Research. *Focus (Am Psychiatr Publ), 18*(4), 456-465. doi:10.1176/appi.focus.18309

Raedler, T. J., Knable, M. B., Jones, D. W., Urbina, R. A., Gorey, J. G., Lee, K. S., . . . Weinberger, D. R. (2003). In vivo determination of muscarinic acetylcholine receptor availability in schizophrenia. *Am J Psychiatry, 160*(1), 118-127. doi:10.1176/appi.ajp.160.1.118

Ranganathan, M., DeMartinis, N., Huguenel, B., Gaudreault, F., Bednar, M. M., Shaffer, C. L., . . . D'Souza, D. C. (2017). Attenuation of ketamine-induced impairment in verbal learning and memory in healthy volunteers by the AMPA receptor potentiator PF-04958242. *Mol Psychiatry, 22*(11), 1633-1640. doi:10.1038/mp.2017.6

Revel, F. G., Moreau, J. L., Pouzet, B., Mory, R., Bradaia, A., Buchy, D., . . . Hoener, M. C. (2013). A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight. *Mol Psychiatry, 18*(5), 543-556. doi:10.1038/mp.2012.57

Richelson, E., & Souder, T. (2000). Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci, 68*(1), 29-39. doi:10.1016/s0024-3205(00)00911-5

Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2017). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*.

Scarr, E., Sundram, S., Keriakous, D., & Dean, B. (2007). Altered Hippocampal Muscarinic M4, but Not M1, Receptor Expression from Subjects with Schizophrenia. *Biol Psychiatry, 61*(10), 1161-1170. doi:https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.050

Schmidt, H. M., Hagen, M., Kriston, L., Soares-Weiser, K., Maayan, N., & Berner, M. M. (2012). Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database Syst Rev, 11*(11), Cd003546. doi:10.1002/14651858.CD003546.pub3

Shekhar, A., Potter, W. Z., Lightfoot, J., Lienemann, J., Dubé, S., Mallinckrodt, C., . . . Felder, C. C. (2008). Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry, 165*(8), 1033-1039. doi:10.1176/appi.ajp.2008.06091591

Siskind, D., Siskind, V., & Kisely, S. (2017). Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry, 62*(11), 772-777. doi:10.1177/0706743717718167

Snyder, G. L., Vanover, K. E., Zhu, H., Miller, D. B., O'Callaghan, J. P., Tomesch, J., . . . Mates, S. (2015). Functional profile of a novel modulator of serotonin, dopamine, and glutamate neurotransmission. *Psychopharmacology (Berl), 232*(3), 605-621. doi:10.1007/s00213-014-3704-1

Solismaa, A., Kampman, O., Lyytikäinen, L. P., Seppälä, N., Viikki, M., Mononen, N., . . . Leinonen, E. (2017). Histaminergic gene polymorphisms associated with sedation in clozapine-treated patients.

Eur Neuropsychopharmacol, 27(5), 442-449. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.03.009

Staskin, D., Kay, G., Tannenbaum, C., Goldman, H. B., Bhashi, K., Ling, J., & Oefelein, M. G. (2010). Trospium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract, 64*(9), 1294-1300. doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02433.x

Stroup, T. S., J, A. L., M, S. S., & McEvoy, J. P. (2000). Comparative effectiveness of antipsychotic drugs in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci, 2*(4), 373-379. doi:10.31887/DCNS.2000.2.4/tstroup

Sun, L., McDonnell, D., & von Moltke, L. (2018). Pharmacokinetics and Short-term Safety of ALKS 3831, a Fixed-dose Combination of Olanzapine and Samidorphan, in Adult Subjects with Schizophrenia. *Clin Ther, 40*(11), 1845-1854.e1842. doi:10.1016/j.clinthera.2018.09.002

Tandon, R., Taylor, S. F., DeQuardo, J. R., Eiser, A., Jibson, M. D., & Goldman, M. (1999). The Cholinergic System in Schizophrenia Reconsidered: Anticholinergic Modulation of Sleep and Symptom Profiles. *Neuropsychopharmacology, 21*(2), S189-S202. doi:10.1016/S0893-133X(99)00103-7

Thomas, J. E., Caballero, J., & Harrington, C. A. (2015). The Incidence of Akathisia in the Treatment of Schizophrenia with Aripiprazole, Asenapine and Lurasidone: A Meta-Analysis. *Curr Neuropharmacol, 13*(5), 681-691. doi:10.2174/1570159x13666150115220221

Waldinger, M. D. (2015). Psychiatric disorders and sexual dysfunction. *Handb Clin Neurol, 130*, 469-489. doi:10.1016/b978-0-444-63247-0.00027-4

Wallace, M. (2001). Real progress--the patient's perspective. *Int Clin Psychopharmacol, 16 Suppl 1*, S21-24. doi:10.1097/00004850-200101001-00005

Wiciński, M., & Węclewicz, M. M. (2018). Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr Opin Hematol, 25*(1), 22-28. doi:10.1097/moh.0000000000000391