



BÖLÜM 41

Çocuk ve Ergen

Psikofarmakolojisinin Temel İlkeleri

H. Hülya ALINAY¹

GİRİŞ

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan psikotropik ajanlar çocuk ve ergen psikiyatrisi pratiğinde giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Bradley'in 1937'de amfetaminlerin çocuk hiperaktivitesindeki etkilerini tesadüfen keşfetmesinden bu yana pediatrik psikofarmakoloji alanı istikrarlı bir ilerleme kaydetmiştir (1). Bu ilerlemelere rağmen, araştırmalar ve klinik uygulamalar arasında önemli bir ayrılık bulunmaktadır. Örneğin: (A) Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tedavisinde metilfenidatin etkinliği üzerine 100'den fazla plasebo kontrollü çalışma yapılmasına rağmen uzun süreli etkilerini değerlendiren birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle gelişimin hızlı olduğu çocuk ve ergenlik döneminde hem terapötik etkinin kalıcılığı hem de psikotrop maddelere uzun süre maruz kalmanın güvenliği hakkında endişeler oluşmaktadır (2,3); (B) otizm gibi ciddi psikiyatrik bozukluklar için ilaç kullanımına yönelik gözleme dayalı veriler yetersiz kalmakta ve uygun tedavi konusunda sınırlı rehberlik bulunmaktadır; (C) Obsesif-kompulsif bozukluğu (OKB) olan çocuk ve ergenlerin tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar) kanıtlanmış etkinlik

ve güvenilirliği olmasına rağmen, uygun tedavi süresi hakkında çok az şey bilinmektedir; (D) Pediatrik psikofarmakolojinin deneysel temelleri henüz tam olarak netleşmemişken, psikotrop ilaçların pediatrik popülasyona reçete edilmesi son yirmi yılda çarpıcı bir şekilde artmıştır. 14 ila 18 yaş arasındaki ergenlerde psikofarmakolojik reçete kullanım oranlarının 1994–1995'te %3.4'ten 2000–2001'de %8.3'e yükseldiği saptanmıştır (4). Ek olarak, 2003-2004'te çocuk ve ergenler tarafından yapılan tüm poliklinik görüşmelerinin yaklaşık 2 milyonu veya %1'inin bir antipsikotik reçetesi içerdiği saptanmıştır (5)

Bu bölümde, klinisyenlere çocuk ve ergenlik dönemindeki psikiyatrik bozuklukların farmakoterapisi için temel ilkeler ve genel bir çerçeve çizilmesi amaçlanmaktadır.

PSİKOTROP AJANLARA NE ZAMAN BAŞLANMALI?

Öncelikli ilk adım, kapsamlı bir tanısal değerlendirme ile psikososyal formülasyon yapmaktır. Psikotik bozukluğu olan hastalarda, semptom kontrolünü sağlamak ve işlevselliği eski haline getirmek için genellikle ilk adım olarak farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

¹ Uzm. Dr. Şırnak Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, hnmozkan@gmail.com

Özet: Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Farmakoterapinin Uygulanmasında Temel Adımlar

- 1- İlacın endike olduğu bir durumun varlığını gösteren kapsamlı bir tanı değerlendirmesini yapın.
2. Ebeveynlere ve çocuğa (gelişim düzeyine göre) alternatif seçenekleri karşılaştırarak, ilacın potansiyel yarar ve riskleri hakkında bilgi verin.
3. Tanı değil, semptomları hedef alın ve hedef semptomların şiddetini belirleyin.
4. İlaça bağlı olarak, temel klinik ve laboratuvar parametreleri elde edin (örneğin, ağırlık, boy, kan basıncı, nabız, kan lipid düzeyi, böbrek fonksiyonu vb.).
5. Düşük dozda başlayın ve doz artırımlarını yapın.
6. Tedavinin ilk birkaç haftasında etkileri, yan etkileri ve gerekiyorsa plazma düzeylerini (örn. lityum düzeyleri) izleyin ve dozu uygun şekilde ayarlayın.
7. İlaç yanıtını birden fazla alanda (aile, okul ortamı gibi) takip edin.
8. İlaça yanıt varsa, semptomlarda gerileme ve işlevsellikte iyileşmeyi hedefleyen doza optimize edin.
9. İdame dozu belirleyin. Psikiyatrik duruma ve ilaca göre yeterli sürede tedavi edin.
10. Monoterapi idealdir ancak belirti şiddeti ağır olan hastalarda sıklıkla birden fazla ilaç gerekir.
11. Mümkünse, tek seferde bir ilacı değiştirin.
12. Tedavinin sonlandırılmasını periyodik olarak değerlendirin.
13. Tedaviyi sonlandırırken, uzun süreli tedaviden sonra çoğu ilaç için önerilen kademeli azaltma ihtiyacını (örn., antidepressanlar, lityum, antipsikotikler) ve bazı ilaçlar (örn., metilfenidat) için uygun olabilecek ani bırakma ihtiyacını belirleyin.

SONUÇ

İlaçlar doğru kullanıldığında ciddi ruhsal bozukluğu olan gençlerin tedavisinde önemli bir role

sahiptir. Bazı ilaçların sadece semptomları yönetmeye değil, aynı zamanda işlevselliği iyileştirmeye ve iyileşmeyi hızlandırmaya da yardımcı olabileceğine dair kanıtlar var. İlaç tedavisine başlamadan önce kapsamlı ve eksiksiz bir tanısal değerlendirme ve tedavi boyunca izlem çok önemlidir. Farmakoterapinin uzun vadeli etkisini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulurken, bir dizi psikotropun terapötik etkisi hem kısa hem de orta vadede iyi belgelenmiştir. Pediatrik psikofarmakoloji hızla gelişmeye devam etmektedir ve klinisyenler yeni veriler elde edildikçe bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Vitiello B, Davico C. Twenty years of progress in paediatric psychopharmacology: accomplishments and unmet needs. *Evid Based Ment Health*. 2018;21(4):e10–e10.
2. Group MTAC. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(12):1073–86.
3. Group MTAC. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*. 2004;113(4):762–9.
4. Chen LY, Crum RM, Strain EC. Prescriptions, non-medical use, and emergency department visits involving prescription stimulants. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(3):15331.
5. Aparasu RR, Bhatara V. Patterns and determinants of antipsychotic prescribing in children and adolescents, 2003–2004. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):49–56.
6. Vitiello B. Combined cognitive-behavioural therapy and pharmacotherapy for adolescent depression. *CNS Drugs*. 2009;23(4):271–80.
7. Gray JA, Chambers LW. Evidence-based healthcare: how to make health policy & management decisions. *Can Med Assoc J*. 1997;157(11):1598.
8. Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL. Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(4):459–67.
9. Network RU on PPA. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(7):1361–9.
10. Lorberg B, Davico C, Martsenkovsky D, Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health (pp A7) International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions. 2019;

11. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(6):571–90.
12. SALLEE FR, DeVANE CL, FERRELL RE. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2000;10(1):27–34.
13. Daviss WB, Perel JM, Rudolph GR. Steady-state pharmacokinetics of bupropion SR in juvenile patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(4):349–57.
14. Axelson DA, Perel JM, Birmaher B. Sertraline pharmacokinetics and dynamics in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(9):1037–44.
15. Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(4):281–90.
16. Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(4):441–6.
17. Thyssen A, Vermeulen A, Fuseau E. Population pharmacokinetics of oral risperidone in children, adolescents and adults with psychiatric disorders. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(7):465–78.
18. Findling RL, Landersdorfer CB, Kafantaris V. First-dose pharmacokinetics of lithium carbonate in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(4):404.
19. Chugani DC, Muzik O, Juhász C. Postnatal maturation of human GABAA receptors measured with positron emission tomography. *Ann Neurol.* 2001;49(5):618–26.
20. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *Bmj.* 1995;310(6984):897–901.
21. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA.* 2009;302(16):1765–73.
22. Stone M, Laughren T, Jones ML. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *Bmj.* 2009;339.
23. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3):332–9.
24. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(11):1284–93.
25. King BH, Hollander E, Sikich L. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(6):583–90.
26. McClellan J, Kowatch R, Findling RL. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(1):107–25.
27. Birmaher B, Brent D, Issues AWG on Q. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(11):1503–26.
28. Kendall T, Taylor E, Perez A. Diagnosis and management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. *Bmj.* 2008;337.
29. Pliszka S, Issues AWG on Q. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(7):894–921.
30. Middleton H, Shaw I, Hull S. NICE guidelines for the management of depression. Vol. 330, *Bmj. British Medical Journal Publishing Group;* 2005. p. 267–8.
31. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(2):168–79.
32. Vitiello B, Davico C. Twenty years of progress in paediatric psychopharmacology: accomplishments and unmet needs. *Evid Based Ment Health.* 2018;21(4):e10–e10.
33. Kennard BD, Silva SG, Tonev S. Remission and recovery in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): acute and long-term outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(2):186–95.
34. Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B. Impairment and department responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(2):180–7.
35. March JS, Silva S, Petrycki S. The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(10):1132–44.
36. Team POCDTSP. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(16):1969–76.
37. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2007;297(15):1683–96.
38. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane database of systematic reviews.* 2015;(6).
39. Vitiello B, Emslie G, Clarke G. Long-term outcome of adolescent depression initially resistant to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a follow-up study of the TORDIA sample. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(3):10732.
40. Findling RL, Johnson JL, McClellan J. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(6):583–94.
41. Ansorge MS, Zhou M, Lira A. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science (1979).* 2004;306(5697):879–81.
42. Vitiello B, Riddle MA, WALKUP JT. How can we improve the assessment of safety in child and adolescent psychopharmacology? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42(6):634–41.

43. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(8):1015–27.
44. Díez-Suárez A, Vallejo-Valdivielso M, Marín-Méndez JJ. Weight, height, and body mass index in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(8):723–30.
45. Gould MS, Walsh BT, Munfakh J lou. Sudden death and use of stimulant medications in youths. *American Journal of Psychiatry*. 2009;166(9):992–1001.
46. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*. 2011;127(6):1102–10.
47. Cooper WO, Habel LA, Sox CM. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(20):1896–904.
48. Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM. Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(2):167–77.
49. Vitiello B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11(1):25–34.
50. Volkow ND, Swanson JM. Does childhood treatment of ADHD with stimulant medication affect substance abuse in adulthood? Vol. 165, *American Journal of Psychiatry*. Am Psychiatric Assoc; 2008. p. 553–5.
51. Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(5):597–603.
52. Wilens TE, Adamson J, Monuteaux MC. Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(10):916–21.