



## BÖLÜM 47

### Çocuk ve Ergenlerde Antipsikotik Kullanımı

Şeyda ÇELİK GÖKSOY<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

1990'lara kadar antipsikotik ilaçlar (AP) yetişkinlerde şiddetli psikoz durumlarının tedavisinde kullanılmıştır. Daha sonra yeni nesil AP'lerin onaylanması ile daha geniş popülasyonlarda ve klinik durumlarda kullanılmaya başlanmıştır (1). Ülkeler arasında farklılık olmakla birlikte psikiyatrik bozuklukların çocuk ve ergenlerde prevalansının yaklaşık %6.7 olduğu varsayılmaktadır(2). Çocuk ve ergenlerde AP'lerin kullanımı son zamanlarda özellikle de son on yılda artmıştır (3-5). Toplum temelli yapılan çalışmalarda çocuk ve ergenlerde AP ilaç kullanım sıklığı oldukça değişken olup 1000 kişide 0.5 ile 30.8 arasındadır (6). Avrupada AP kullanımının yaygınlığı ile ilgili yakın zamanda bildirilen ARITMO çalışmasında Danimarka'da 1000 kişide 1.44'ten 3.41'e, Hollanda'da 2.07'den 4.35'e, İngilterede 2.8'den 3.24'e yükseldiği belirtildi (7). Yakın tarihli bir Finlandiya çalışmasında ise 2008'de 1000 kişide 2.1 olan AP kullanım insidansı 2017'de 3.8'e yükselmiştir (3).

AP'ler, başta şizofreni ve bipolar bozukluk olmak üzere dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), saldırganlık/kendine zarar verme gibi davranış bozuklukları, anksiyete bozuklukları

ve Tourette sendromu gibi bir takım durumlarda kullanılmaktadır (7). AP'lerin kullanımında gözlenen bu artışın başlıca nedeni Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanan endikasyon ve yaş grupları dışında "etiket dışı" reçete edilmesi nedeniyle (8).

AP'ler iki sınıfa ayrılır. Birinci kuşak antipsikotikler (BKA- tipik antipsikotikler) 1950'lerde, ikinci kuşak antipsikotikler (İKA- atipik antipsikotikler) 1980'lerde bulunmuştur (9). BKA ve İKA'lar dopamin reseptör antagonistleridir. Aralarındaki temel farklılık İKA'ların dopamin dışında nörepinefrin ve serotonin (5-HT) reseptörlerine de etki etmesidir (10,11). Yan etki profillerinde benzerlik olmasına rağmen, bazı durumlarda her sınıfın farklı yan etkileri olduğu bilinmektedir. Temel olarak BKA'larda yan etkiler tekrarlayıcı / istemsiz kas hareketleri, hareket bozuklukları gibi ekstrapiramidal semptomlarla (EPS) ilişkilidir. Nöroleptik malign sendrom nadir görülmekle beraber ciddi bir yan etkidir. Tüm dünyada özellikle de BKA'lardan daha düşük ekstrapiramidal yan etki risklerinden dolayı İKA'lara doğru bir kayma vardır (12). İKA'ların ise etki ettikleri reseptörlere bağlı olarak farklı yan etki profilleri vardır. Kilo

<sup>1</sup> Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, dr.seydacelik@gmail.com

me bozukluğu ve DEHB gibi diğer bozukluklarla birlikte görülür (42). İKA'lerden risperidon ve aripirazol OSB ile ilişkili irritabilitenin tedavisinde FDA onaylıdır. 9 RKÇ'nın değerlendirildiği bir çalışmada çocuk ve ergenlerde karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, DEHB, OSB ve zihinsel engelli çocuklarda risperidonun plaseboya karşı saldırganlığı azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (53).

**Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB):** DEHB, dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik ile ilişkili işlevselliği etkileyen nörogelişimsel bir bozukluktur. Semptomların 12 yaşından önce ortaya çıkması ve en az 6 aydır mevcut olması gerekir (42). DEHB, psikiyatri tesislerine en sık başvuru nedenlerinden biridir. Davranış terapisi gibi psikososyal tedaviler birinci basamak tedavi olarak önerilir (54). Çocuklarda DEHB tedavisi için FDA onaylı bir takım uyarıcı veya uyarıcı olmayan ilaçlar mevcuttur. 2018'de Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) tarafından yayınlanan klavuzda, DEHB ile birlikte saldırganlık veya sinirlilik olan çocuklarda uyarıcılarla birlikte İKA'ların kullanılmasını önerir (55). 2015 Kanada klavuzu ise yıkıcı veya agresif davranışlar için karşıt olma karşıt gelme bozukluğu veya davranış bozukluğu olan DEHB için risperidonu (orta dereceli kanıt düzeyinde) önerir (56).

## SONUÇ

AP'ler başta dopaminerjik reseptörler olmak üzere serotonerjik, histaminik ve muskarinik gibi çeşitli reseptörleri etkileyerek farklı terapötik ve yan etki profilleri ortaya çıkaran bir grup ajandır. AP'ler şizofreni, bipolar bozukluk, Tourette bozukluğu ve OSB ile ilişkili irritabilitede FDA onaylıdır. Buna karşılık çoğu AP saldırganlık ve yıkıcı davranış bozuklukları gösteren heterojen bir dizi hastalıkta etiket dışı kullanılır. Klavuzlar etiket dışı durumlarda çoğunlukla öncelikle psikososyal terapileri bunun yetersiz kalması durumunda AP'lerin kullanımını önerir (16). Ekstrapiramidal semptomlar BKA'lerin ana yan etkilerini

oluştururken, metabolik yan etkiler İKA'lerin ana yan etkilerini oluşturur. Kilo alımı, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemiler ve prolaktin yükselmeleri başlıca metabolik yan etkilerdendir. AP kullanımı ve AP seçimi bireysel kar-zarar hesabı yapılarak ve yan etki profilleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Crystal S, Olfson M, Huang C, et al. Broadened Use Of Atypical Antipsychotics: Safety, Effectiveness, And Policy Challenges. *Health affairs (Project Hope)*. 2009;28(5): w770-w781. doi:10.1377/hlthaff.28.5.w770
2. Erskine HE, Baxter AJ, Patton G, et al. The global coverage of prevalence data for mental disorders in children and adolescents. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2017;26(4): 395-402. doi:10.1017/S2045796015001158
3. Varimo E, Saastamoinen LK, Rättö H, et al. New Users of Antipsychotics Among Children and Adolescents in 2008-2017: A Nationwide Register Study. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00316>
4. Hartz I, Skurtveit S, Steffenak AKM, et al. Psychotropic drug use among 0-17 year olds during 2004-2014: a nationwide prescription database study. *BMC psychiatry*. 2016;16: 12. doi:10.1186/s12888-016-0716-x
5. Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, et al. Ten years of antipsychotic prescribing to children: a Canadian population-based study. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*. 2012;57(1): 52-58. doi:10.1177/070674371205700109
6. Hálfánarson Ó, Zoëga H, Aagaard L, et al. International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005-2014. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2017;27(10): 1064-1076. doi:10.1016/j.euro-neuro.2017.07.001
7. Kaguelidou F, Holstiege J, Schink T, et al. 'Use of antipsychotics in children and adolescents: a picture from the ARITMO population-based European cohort study'. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2020;29: e117. doi:10.1017/S2045796020000293
8. Penfold RB, Stewart C, Hunkeler EM, et al. Use of antipsychotic medications in pediatric populations: what do the data say? *Current Psychiatry Reports*. 2013;15(12): 426. doi:10.1007/s11920-013-0426-8
9. Pillay J, Boylan K, Carrey N, et al. *Introduction*. [Online] First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442340/>
10. Stone JM, Davis JM, Leucht S, et al. Cortical dopamine D2/D3 receptors are a common site of action for antipsychotic drugs--an original patient data meta-a-

- analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature. *Schizophrenia Bulletin*. 2009;35(4): 789–797. doi:10.1093/schbul/sbn009
11. Vanover KE, Weiner DM, Makhay M, et al. Pharmacological and behavioral profile of N-(4-fluorophenylmethyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-methylpropyloxy)phenylmethyl) carbamide (2R,3R)-dihydroxybutanedioate (2:1) (ACP-103), a novel 5-hydroxytryptamine(2A) receptor inverse agonist. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006;317(2): 910–918. doi:10.1124/jpet.105.097006
  12. Patten SB, Waheed W, Bresee L. A review of pharmaco-epidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*. 2012;57(12): 717–721. doi:10.1177/070674371205701202
  13. Pringsheim T, Lam D, Ching H, et al. Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Safety*. 2011;34(8): 651–668. doi:10.2165/11592020-000000000-00000
  14. Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2011;21(8): 621–645. doi:10.1016/j.euro-neuro.2010.07.002
  15. Man KKC, Shao S-C, Chang Y-C, et al. Cardiovascular and metabolic risk of antipsychotics in children and young adults: a multinational self-controlled case series study. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2021;30:e65. doi:10.1017/S2045796021000494
  16. AACAP *Psychotropic Medication Recommendations\_2015\_FINAL.pdf*. [Online] [https://www.aacap.org/App\\_Themes/AACAP/docs/clinical\\_practice\\_center/systems\\_of\\_care/AACAP\\_Psychotropic\\_Medication\\_Recommendations\\_2015\\_FINAL.pdf](https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/clinical_practice_center/systems_of_care/AACAP_Psychotropic_Medication_Recommendations_2015_FINAL.pdf)
  17. *Second-Generation Antipsychotic Drug Use Among Med.pdf*. [Online] <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-07-12-00320.pdf>
  18. Otsuka and Lundbeck Announce FDA Approval of Supplemental New Drug Application for REXULTI® (brexpiprazole) to Treat Schizophrenia in Pediatric Patients Ages 13-17. [Online] BioSpace. <https://www.biospace.com/article/otsuka-and-lundbeck-announce-fda-approval-of-supplemental-new-drug-application-for-rexulti-brexipiprazole-to-treat-schizophrenia-in-pediatric-patients-ages-13-17/>
  19. Rettew DC, Greenblatt J, Kamon J, et al. Antipsychotic medication prescribing in children enrolled in Medicaid. *Pediatrics*. 2015;135(4): 658–665. doi:10.1542/peds.2014-2260
  20. Findling RL, Steiner H, Weller EB. Use of antipsychotics in children and adolescents. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66 Suppl 7: 29–40.
  21. Sohn M, Moga DC, Blumenschein K, et al. National trends in off-label use of atypical antipsychotics in children and adolescents in the United States. *Medicine*. 2016;95(23): e3784. doi:10.1097/MD.00000000000003784
  22. Kornø KT, Aagaard L. Off-Label Prescribing of Antipsychotics in a Danish Child and Adolescent Mental Health Center: A Register-Based Study. *Journal of Research in Pharmacy Practice*. 2018;7(4): 205–209. doi:10.4103/jrpp.JRPP\_18\_42
  23. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of Young People With Antipsychotic Medications in the United States. *JAMA psychiatry*. 2015;72(9): 867–874. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0500
  24. Ganos C, Martino D, Pringsheim T. Tics in the Pediatric Population: Pragmatic Management. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2016;4(2): 160–172. doi:10.1002/mdc3.12428
  25. Sifias S, Tzachanis D, Samara M, et al. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Current Neuropharmacology*. 2018;16(8): 1210–1223. doi:10.2174/1570159X15666170630163616
  26. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, et al. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2020;172: 107704. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107704
  27. Meltzer HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Current Opinion in Pharmacology*. 2004;4(1): 53–57. doi:10.1016/j.coph.2003.09.010
  28. Brandl EJ, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of Antipsychotics. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*. 2014;59(2): 76–88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079237/>
  29. *A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005-2012 - PubMed*. [Online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29046716/>
  30. Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, et al. Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2006;15(1): 177–206. doi:10.1016/j.chc.2005.08.007
  31. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(18): 1753–1761. doi:10.1056/NEJMra1808803
  32. Abidi S, Mian I, Garcia-Ortega I, et al. Canadian Guidelines for the Pharmacological Treatment of Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders in Children and Youth. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*. 2017;62(9): 635–647. doi:10.1177/0706743717720197
  33. Salamon S, Santelmann H, Franklin J, et al. Test-retest reliability of the diagnosis of schizoaffective disorder in childhood and adolescence - A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2018;230: 28–33. doi:10.1016/j.jad.2017.12.070
  34. Nesvåg R. Antipsychotic treatment of children and adolescents is a double-edged sword. *The Lancet. Psychiatry*. 2017;4(8): 576–577. doi:10.1016/S2215-0366(17)30289-4

35. Pillay J, Boylan K, Carrey N, et al. *First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update*. [Online] Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442352/>
36. Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2018;28(6): 659–674. doi:10.1016/j.euro-neuro.2018.03.008
37. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2018;20(2): 97–170. doi:10.1111/bdi.12609
38. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
39. Scahill L, Hallett V, Aman MG, et al. Brief Report: social disability in autism spectrum disorder: results from Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network trials. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2013;43(3): 739–746. doi:10.1007/s10803-012-1689-3
40. Aman MG, Kasper W, Manos G, et al. Line-item analysis of the Aberrant Behavior Checklist: results from two studies of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2010;20(5): 415–422. doi:10.1089/cap.2009.0120
41. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, et al. Autism Spectrum Disorder: consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2018;32(1): 3–29. doi:10.1177/0269881117741766
42. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
43. Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, et al. Lifetime Prevalence, Age of Risk, and Etiology of Comorbid Psychiatric Disorders in Tourette Syndrome. *JAMA psychiatry*. 2015;72(4): 325–333. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2650
44. Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K, et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92(19): 896–906. doi:10.1212/WNL.00000000000007466
45. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2011;20(4): 173–196. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
46. Farag M, Stern JS, Simmons H, et al. Serial pharmacological prescribing practices for tic management in Tourette syndrome. *Human Psychopharmacology*. 2015;30(6): 435–441. doi:10.1002/hup.2495
47. Cothros N, Martino D, McMorris C, et al. Prescriptions for Alpha Agonists and Antipsychotics in Children and Youth with Tic Disorders: A Pharmacoeconomic Study. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (New York, N.Y.)*. 2019;9. doi:10.7916/tohm.v0.645
48. Schmid I, Burcu M, Zito JM. Medicaid prior authorization policies for pediatric use of antipsychotic medications. *JAMA*. 2015;313(9): 966–968. doi:10.1001/jama.2015.0763
49. Connor DF, Newcorn JH, Saylor KE, et al. Maladaptive Aggression: With a Focus on Impulsive Aggression in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2019;29(8): 576–591. doi:10.1089/cap.2019.0039
50. Crystal S, Mackie T, Fenton MC, et al. Rapid Growth Of Antipsychotic Prescriptions For Children Who Are Publicly Insured Has Ceased, But Concerns Remain. *Health Affairs (Project Hope)*. 2016;35(6): 974–982. doi:10.1377/hlthaff.2016.0064
51. Scotto Rosato N, Correll CU, Pappadopulos E, et al. Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines II. Treatments and ongoing management. *Pediatrics*. 2012;129(6): e1577-1586. doi:10.1542/peds.2010-1361
52. Tourian L, LeBoeuf A, Breton J-J, et al. Treatment Options for the Cardinal Symptoms of Disruptive Mood Dysregulation Disorder. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2015;24(1): 41–54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357333/>
53. Pappadopulos E, Woolston S, Chait A, et al. Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents: efficacy and effect size. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal De l'Academie Canadienne De Psychiatrie De L'enfant Et De L'adolescent*. 2006;15(1): 27–39.
54. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5): 1007–1022. doi:10.1542/peds.2011-2654
55. Chaplin S. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2018;22(3): 27–29. doi:10.1002/pnp.511
56. Gorman DA, Gardner DM, Murphy AL, et al. Canadian Guidelines on Pharmacotherapy for Disruptive and Aggressive Behaviour in Children and Adolescents With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, or Conduct Disorder. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*. 2015;60(2): 62–76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344948/>