

ANTİPSİKOTİKLER

98.

BÖLÜM

Fevzi Tuna OCAKOĞLU¹

GİRİŞ

Son yıllarda çocuklarda ve ergenlerde psikotrop ilaçların, özellikle de antipsikotiklerin kullanımında artış görülmektedir (1,2). Antipsikotik ilaçlar temel olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Birinci kuşak antipsikotikler (tipik antipsikotikler) 1950'lerde geliştirilmişken, ikinci kuşak antipsikotikler (atipik antipsikotikler) 1980'lerde bulunmuştur (2). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA); şizofrenide, bipolar bozuklukta, otistik bozukluk ile ilişkili irritabilite ve Tourette sendromunda, hiperaktivite ve davranış bozukluğu ile ilişkili ciddi davranış sorunlarında pek çok tipik ve atipik antipsikotik ilacın kullanımına çeşitli yaş gruplarında onay vermiştir (1). Bunların dışında başta yıkıcı davranış bozuklukları olmak üzere depresyon, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), yeme bozuklukları, anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, madde kullanım bozuklukları gibi pek çok ruhsal bozuklukta da çocuk ve ergen psikiyatri uzmanları tarafından FDA onayı olmamasına rağmen, antipsikotik ilaçlar reçete edilmektedir (1). Böyle durumlarda (örn. davranış bozukluğu veya depresyonda) antipsikotikler psikotik bulgulardan ziyade genellikle öfke patlamaları gibi ciddi davranışsal belirtilerin tedavisinde ek bir tedavi olarak kullanılmaktadır (3,4). Bu ilaçlar ayrıca duygudurum düzensizliği veya bir ruhsal rahatsızlığın görece hafif belirtilerine (örn. uykusuzluk) yönelik

olarak, hatta bir tanı kapsamının bile dışında reçete edilebilmektedir (5); bu tarz kullanımlar, fayda ve zarar dengesiyle ilgili endişeler nedeniyle hâlen tartışmalıdır (2). Çocuklara ve ergenlere psikiyatri polikliniklerinde en sık reçete edilen antipsikotik ilaçlar sırasıyla risperidon (%42,1), aripirazol (%28,0), ketiapin (%19,2) ve olanzapin (%4,4) olarak görülmektedir (6). Bu bölümde öncelikle antipsikotik tedavilere ilişkin genel prensipler aktarılacak, ardından çocuk psikiyatrisinde sıklıkla kullanılan tipik ve atipik antipsikotik ilaçlar sırasıyla ele alınacaktır. Kitabın diğer bölümlerinde diğer ruhsal hastalıkların tedavilerine ayrı ayrı yer verilmiş olması sebebiyle, bu bölümde antipsikotik ilaçların şizofreni tedavisindeki kullanımı hakkında güncel bilgiler aktarılacaktır.

GENEL PRENSİPLER

Farmakodinamik Özellikleri

Bütün antipsikotiklerin çekirdek farmakodinamik özelliği dopaminerjik D₂ reseptörlerini bloke edebilme kabiliyetleridir. Özellikle mezolimbik yolaktaki D₂ reseptörlerinin blokajı teorik olarak antipsikotik etkinlikten sorumludur (7). Tedavinin genel amacı psikoz, mani, tikler ve agresyonu ortaya çıkaran yolaklarda dopaminerjik aşırı uyarımı azaltmaktır. Ne yazık ki bu etkiyi sağlamak için ilgili yolaklardaki dopamin reseptörlerini kaparken, özellikle de tipik antipsikotikler ile, beynin tamamında aynı oranda D₂ reseptörünün etkinliği sonlanmaktadır ve bu da dopaminerjik

¹ Uzman Doktor, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği, fevzituna.ocakoglu@saglik.gov.tr ORCID iD: 0000-0003-1958-6120

olmakla birlikte (49); idame tedavisinde de uzun süreli tedavi sonuçlarına yönelik yapılmış tek çalışmada bu yaş grubunda güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu ifade edilmiştir (50).

Breksipiprazol

Breksipiprazol de D2 reseptörlerinde kısmi agonistik etki mekanizmasına sahip en son çıkan atipik antipsikotiklerden biridir; ayrıca 5-HT1A reseptörlerinde de kısmi agonist, 5-HT2A ve noradrenalin alfa 1B/2C reseptörlerinde de antagonisttir (51). Bu yeni ajanın şizofreni belirtilerine yönelik hem akut hem uzun süreli tedavide etkinliği randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiş olmasına rağmen (52–54); çocuklarda ve ergenlerde kullanımına yönelik henüz herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Kariprazin

Erişkinlerde şizofreni ve bipolar bozuklukta onay almış en yeni ajanlardan biri olan kariprazinin henüz çocuklarda herhangi bir tanı için FDA onayı yoktur. Yakın zamanda çocuklarda ve ergenlerde yapılmış herhangi bir ileriye dönük çalışma bulunmamaktadır (1). Aripiprazol gibi kariprazin de D2 reseptörlerinde kısmi agonist etkili iken aynı zamanda serotonin reseptörleri üzerinden de etkili olan yeni atipik antipsikotiklerden biridir (55).

ÇOCUKLARDA VE ERGENLERDE UZUN ETKİLİ ENJEKTE EDİLEBİLİR ANTİPSİKOTİK KULLANIMI

Erişkinlerde şizofreni, şizoafektif bozukluk ve bipolar bozukluk tedavisinde pek çok uzun etkili enjekte edilebilir antipsikotik formunun FDA onayı bulunmasına rağmen (56); henüz çocuklarda ve ergenlerde bu formlar şizofreni veya bipolar bozukluk tedavisinde onaylanmamıştır (57). Depo formlarla ilgili çalışmaların yeterli düzeyde olmaması ve muhtemel yan etkilere uzun süreli maruz kalma riski nedeniyle Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi bu ilaçların yalnızca uzun süreli psikotik bulguları ve zayıf tedavi uyumu bulunan şizofreni tanılı ergenlerde kullanımının göz önünde bulundurulması gerektiğini bildirmiştir (47). Çocuklarda ve ergenlerde depo antipsikotiklerin kullanımı hakkında yakın zamanda yazılmış ilk derleme çok kısıtlı sayıda yayım olduğunu fakat

yayımların giderek arttığını belirtmiş, bugüne kadar çalışmalarda kullanılan ilaçların risperidon uzun etkili enjeksiyon, paliperidon palmitat, flufenazin dekonat, aripiprazol uzamış salınımlı enjekte edilebilir form, zyklopentiksol dekonat ve olanzapin uzamış salınım formları olduğunu göstermiştir (57). Bu ilaçların tolere edilebilirliğine bakıldığında oluşan yan etkilerin ağızdan alınan formlarına benzer şekilde olduğu belirtilmiştir; sık rastlanan yan etkiler EPS belirtileri, iştah artışı, kilo alımı, sedasyon ve prolaktin artışı ve galaktore gibi hormonal yan etkiler olarak ifade edilmiştir (57).

Sonuç olarak, çalışmaların az olması, yan etki riskleri ile birlikte değerlendirildiğinde depo antipsikotik seçeneğinin çocuklarda ve ergenlerde tedavi uyumu bozuk, önceki çoklu ilaç denemelerinin başarısız olduğu, ciddi ruhsal hastalığı olan nüfus riski yüksek hasta grubunda çocuk ve ergen psikiyatristleri tarafından tedavide düşünülebileceği, bu tedavi seçeneğine başvurulduğunda da sıkı yan etki takibinin uygun olacağı önerilmektedir (57,58).

SONUÇ

Özetle psikotik bozukluklar başta olmak üzere pek çok ruhsal hastalığın tedavisinde yeri olan antipsikotik ilaçlar çocuklarda ve ergenlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Çocuk ve ergen psikiyatrisi günlük pratiğinde sık reçete edilen bu ilaçların temel özellikleri, özgün etki ve yan etki profilleri iyi bilinerek her bir çocuğa özgü durumlar düşünülerek ilaç seçimi ve uygulama yolu bakımından özel bir tedavi tasarlanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Lee ES, Vidal C, Findling RL. A focused review on the treatment of pediatric patients with atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(9):582–605.
2. Pillay J, Boylan K, Carrey N, Newton A, Vandermeer B, Nuspl M, et al. First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update. *Agency Healthc Res Qual* [Internet]. 2017 Mar 16;(184):3.
3. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of Young People With Antipsychotic Medications in the United States. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2019 Oct 20];72(9):867.
4. Crystal S, Olfson M, Huang C, Pincus H, Gerhard T. Broadened Use Of Atypical Antipsychotics: Safety, Effectiveness, And Policy Challenges. *Health Aff* [Internet]. 2009 Jan [cited 2019 Oct 20];28(Supplement 1):w770–81.

5. Rettew DC, Greenblatt J, Kamon J, Neal D, Harder V, Wasserman R, et al. Antipsychotic Medication Prescribing in Children Enrolled in Medicaid. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2019 Oct 20];135(4):658–65.
6. Olfson M, Blanco C, Liu S-M, Wang S, Correll CU. National Trends in the Office-Based Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2019 Oct 20];69(12):1247.
7. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. Fourth Edi. Cambridge University Press; 2013.
8. Correll CU. Antipsychotic Agents: Traditional and Atypical. In: Martin A, Scahill L, Kratochvil CJ, editors. *Pediatric Psychopharmacology Principles and Practice*. Second Edi. Oxford University Press; 2011. p. 312–37.
9. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, et al. Aripiprazole, a Novel Antipsychotic, Is a High-Affinity Partial Agonist at Human Dopamine D2 Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2019 Oct 20];302(1):381–9.
10. Paxton JW, Dragunow M. Pharmacology. In: *Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs for Children and Adolescents* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1993 [cited 2019 Oct 22]. p. 23–55.
11. Woods SW, Martin A, Spector SG, McGlashan TH. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2002 Dec [cited 2019 Oct 22];41(12):1439–46.
12. Meyer J. Drug-Drug Interactions with Antipsychotics. *CNS Spectr* [Internet]. 2007 Dec 7 [cited 2019 Nov 2];12(S21):6–9.
13. Correll CU, Penzner JB, Parikh UH, Mughal T, Javed T, Carbon M, et al. Recognizing and Monitoring Adverse Events of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2006 Jan [cited 2019 Nov 3];15(1):177–206.
14. Klyklyo WM. First Generation/Typical Antipsychotic Drugs. In: Klyklyo WM, Weston C, Bowers R, Jackson J, editors. *Green's Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology*. 5th Editio. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 113–33.
15. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th Editio. Cambridge University Press; 2013.
16. Spencer EK, Kafantaris V, Padron-Gayol M V., Rosenberg CR, Campbell M. Haloperidol in schizophrenic children: Early findings from a study in progress. *Psychopharmacol Bull*. 1992;28(2):183–6.
17. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A Pilot Study of Risperidone, Olanzapine, and Haloperidol in Psychotic Youth: A Double-Blind, Randomized, 8-Week Trial. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Jan;29(1):133–45.
18. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(12):1090–7.
19. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Double-Blind Comparison of First- and Second-Generation Antipsychotics in Early-Onset Schizophrenia and Schizo-affective Disorder: Findings From the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) Study. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2008 Nov;165(11):1420–31.
20. Pope S, Zarea SG. Efficacy of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016 May 1;26(4):391–4.
21. Ercan ES, Ardiç ÜA, Kandulu R, Yektas C. Zuclopentixol acetate treatment in children with bipolar disorder and severe aggression. Vol. 31, *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2011. p. 397–8.
22. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, DeThomas C, Cullen K, et al. Clozapine versus “high-dose” olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: An open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Aug 1;18(4):307–16.
23. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, et al. Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(7):721–30.
24. Findling RL, Frazier JA, Gerbino-Rosen G, Kranzler HN, Kumra S, Kratochvil CJ. Is there a role for clozapine in the treatment of children and adolescents? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(3):423–8.
25. Devlin AM, Panagiotopoulos C. Metabolic side effects and pharmacogenetics of second-generation antipsychotics in children. Vol. 16, *Pharmacogenomics*. Future Medicine Ltd.; 2015. p. 981–96.
26. Sifias S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol*. 2017;16(8):1210–23.
27. Xia L, Li WZ, Liu HZ, Hao R, Zhang XY. Olanzapine Versus Risperidone in Children and Adolescents with Psychosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018 May 1;28(4):244–51.
28. Bowers R. Second Generation/ Atypical and Other Antipsychotic Drugs. In: Klyklyo WM, Weston C, Bowers R, Jackson J, editors. *Green's Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology*. 5th Editio. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 134–85.
29. Jensen JB, Kumra S, Leitten W, Oberstar J, Anjum A, White T, et al. A comparative pilot study of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2019 Nov 14];18(4):317–26.
30. Swadi HS, Craig BJ, Pirwani NZ, Black VC, Buchan JC, Bobier CM. A trial of quetiapine compared with risperidone in the treatment of first onset psychosis among 15-to 18-year-old adolescents. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Nov 14];25(1):1–6.
31. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, Delbello M. Safety, tolerability, and efficacy of quetiapine in youth with schizophrenia or bipolar I disorder: A 26-week, open-label, continuation study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 Nov 15];23(7):490–501.
32. Stepanova E, Grant B, Findling RL. Asenapine Treatment in Pediatric Patients with Bipolar I Disorder or Schizophrenia: A Review. Vol. 20, *Pediatric Drugs*. Springer International Publishing; 2018. p. 121–34.

33. Dogterom P, Riesenbergr R, de Greef R, Dennie J, Johnson M, Reddy VP, et al. Asenapine pharmacokinetics and tolerability in a pediatric population. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2677–93.
34. Findling RL, Landbloom RP, Mackle M, Pallozzi W, Brat S, Hundt C, et al. Safety and Efficacy from an 8 Week Double-Blind Trial and a 26 Week Open-Label Extension of Asenapine in Adolescents with Schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015 Jun 1;25(5):384–96.
35. Haas M, Unis AS, Armenteros J, Copenhaver MD, Quiroz JA, Kushner SF. A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009 Dec 1;19(6):611–21.
36. Haas M, Eerdekens M, Kushner S, Singer J, Augustyns U, Quiroz J, et al. Efficacy, safety and tolerability of two risperidone dosing regimens in adolescent schizophrenia: Double-blind study. *Br J Psychiatry.* 2009 Feb;194(2):158–64.
37. McGorry PD, Nelson B, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, Thampi A, et al. Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis: Twelve-month outcome. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(4):349–56.
38. Harrington CA, English C. Tolerability of paliperidone: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010 Nov;25(6):334–41.
39. Boom S, Thyssen A, Crauwels H, Molz KH, Cleton A, Janssens L, et al. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of paliperidone. *Int J Clin Pharmacol Ther [Internet].* 2009 Oct [cited 2019 Nov 17];47(10):606–16.
40. Singh J, Robb A, Vijapurkar U, Nuamah I, Hough D. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biol Psychiatry.* 2011 Dec 15;70(12):1179–87.
41. Savitz AJ, Lane R, Nuamah I, Gopal S, Hough D. Efficacy and safety of paliperidone extended release in adolescents with schizophrenia: A randomized, double-blind study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015 Feb 1;54(2):126–137.e1.
42. Savitz A, Lane R, Nuamah I, Singh J, Hough D, Gopal S. Long-Term Safety of Paliperidone Extended Release in Adolescents with Schizophrenia: An Open-Label, Flexible Dose Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015 Sep 1;25(7):548–57.
43. Channing J, Mitchell M, Cortese S. Lurasidone in Children and Adolescents: Systematic Review and Case Report. Vol. 28, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* Mary Ann Liebert Inc.; 2018. p. 428–36.
44. Goldman R, Loebel A, Cucchiari J, Deng L, Findling RL. Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017 Aug 1;27(6):516–25.
45. Miceli JJ, Glue P, Alderman J, Wilner K. The effect of food on the absorption of oral ziprasidone. *Psychopharmacol Bull.* 2007;40(3):58–68.
46. Findling RL, Çavuş I, Pappadopulos E, Vanderburg DG, Schwartz JH, Gundapaneni BK, et al. Ziprasidone in adolescents with schizophrenia: Results from a placebo-controlled efficacy and long-term open-extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol [Internet].* 2013 Oct [cited 2019 Nov 17];23(8):531–44.
47. McClellan J, Stock S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013 Sep;52(9):976–90.
48. Whitney Z, Boyda HN, Procyshyn RM, Elbe D, Black T, Eslami A, et al. Therapeutic Drug Levels of Second Generation Antipsychotics in Youth: A Systematic Review. Vol. 25, *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* Mary Ann Liebert Inc.; 2015. p. 234–45.
49. Correll CU, Zhao J, Carson W, Marcus R, McQuade R, Forbes RA, et al. Early antipsychotic response to aripiprazole in adolescents with schizophrenia: Predictive value for clinical outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(7).
50. Correll CU, Kohegyi E, Zhao C, Baker RA, McQuade R, Salzman PM, et al. Oral Aripiprazole as Maintenance Treatment in Adolescent Schizophrenia: Results From a 52-Week, Randomized, Placebo-Controlled Withdrawal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017 Sep 1;56(9):784–92.
51. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T, et al. Brexpiprazole I: In vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther [Internet].* 2014 Sep [cited 2019 Nov 18];350(3):589–604.
52. Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018 Sep 1;72(9):692–700.
53. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole (OPC-34712) as maintenance treatment in adults with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(1):11–21.
54. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A. *Am J Psychiatry [Internet].* 2015 Sep [cited 2019 Nov 18];172(9):870–80.
55. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2017 Jan;7(1):29–41.
56. Citrome L. New second-generation long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia. Vol. 13, *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2013. p. 767–83.
57. Lytle S, McVoy M, Sajatovic M. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Children and Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(1):2–9.
58. Modesitt T, Kubascik E, Ott C. Extent of use of long-acting injectable antipsychotics in children and adolescents within Indiana Medicaid. *Ment Heal Clin.* 2018 Sep;8(5):202–7.