

Özel Gruplarda Bipolar Bozukluk Tedavisinde Atipik Antipsikotikler

Servet Ebrinç¹, Mesut Çetin², Özgür Öner³

ÖZET:

Özel gruplarda bipolar bozukluk tedavisinde atipik antipsikotikler

Atipik antipsikotik ilaçların kullanımı, son 10-15 yılda giderek yukarıya doğru bir ivme kazanmış ve ilk zamanlar dirençli kronik şizofreni olgularında tercih edilirken; günümüzde akut şizofreni olguları yanında bipolar bozukluk, psikotik depresyon ve değişik psikiyatrik bozukluklarda birinci ya da ekleme seçeneği olarak tedavi programlarına girmeye başlamıştır.

Gebelik, lohusalık ve emzirme dönemi, çocuk ve ergenlik, yaşlılık gibi yaşam dönemleri gerek bir hastalığın kliniği ve prognozu ve gerekse uygulanan tedaviler ve riskleri açısından özel önem arzeden, kendine özgü sorunlar getirebilen dönemlerdir. Psikofarmakolojik araştırma ve ilaç çalışmaları genelde daha sık ve yaygın olarak yetişkin popülasyonunda yapılmaktadır. Zira giderek daha önem kazanan etik kavramlar ve uygulamalar nedeniyle, yeni kullanıma giren farmakolojik bir ajanın klinik etkinliğini özel gruplarda sınamak ve değerlendirmek oldukça güç veya bazen imkansız olmaktadır.

Bu derleme yazısında ülkemizde halen kullanımda olan klozapin, risperidon, olanzapin ve ketiapin gibi atipik antipsikotik ilaçların özel gruplarda bipolar bozukluk olgularında kullanımına yönelik literatür gözden geçirilecek ve ayrıca bu alanda geliştirilmiş olan bazı pratik bilgiler okuyucuya sunulmaya çalışılacaktır.

Anahtar sözcükler: bipolar bozukluk, gebelik, emzirme dönemi, yaşlılık, çocuk, ergen, atipik antipsikotik, klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:236-250

ABSTRACT:

Atypical antipsychotics in treatment of bipolar disorder in special populations

Atypical antipsychotics have increased usage during the last decades. While they were used in treatment resistant schizophrenia patients at the beginning, they have gained widespread use in treatment of various psychiatric disorders including acute schizophrenia, bipolar disorder, psychotic depression, as a first-line or add-on treatment option.

Life stages such as pregnancy and nursing, childhood and adolescence, old age have special impacts on the symptoms and prognosis of disorders as well as on the treatment response and side-effects. Psychopharmacological studies have been more commonly conducted in adult populations due to increased awareness and importance of ethical principles and implications, which restrict and even make impossible to study the effectiveness of a new agent on special populations.

In this article, the use of currently used atypical antipsychotics in Turkey including clozapine, risperidone, olanzapine, and quetiapine in specific populations in the treatment of bipolar disorder are reviewed and some practical issues are represented.

Key words: bipolar disorder, pregnancy, breast-feed, elderly, child, adolescent, atypical antipsychotic, clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine

Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:236-250

GİRİŞ

Atipik antipsikotik ilaçların kullanımı, son 10-15 yılda giderek yukarıya doğru bir ivme kazanmış ve ilk zamanlar dirençli şizofren olgularında tercih edilirken; günümüzde akut şizofreni olguları yanında bipolar bozukluk, psikotik depresyon ve pek çok değişik psikiyatrik bozuklukta, birinci ya da ekleme seçeneği olarak tedavi programlarına girmeye başlamıştır.

Gebelik, lohusalık ve emzirme dönemi, çocuk ve ergenlik, yaşlılık gibi yaşam dönemleri gerek bir hastalığın kliniği ve seyri (prognoz) ve gerekse uygu-

lanan tedaviler ve riskleri açısından özel önem arzeden, kendine özgü sorunlar getirebilen dönemlerdir. Bu özelliklere ve özel sorunlara sahip olmaları nedeniyle, bu dönemdeki hastaları özel gruplar olarak adlandırabiliriz.

Atipik antipsikotiklerin, yukarıda belirtilen özel gruplardaki kullanımına ve sonuçlarına yönelik elde edilen tecrübeler, tipik antipsikotiklere göre daha az sayıdadır. Bu yöndeki literatür gözden geçirildiğinde, bu gruplarda atipik antipsikotik kullanımında sıklıkla ilaç yan etkilerinin daha bir önem kazandığı dikkati çekmektedir.

Gebelik ve emzirme dönemindeki bipolar bozukluk olgularında atipik an-

¹Doç. Dr., ²Prof. Dr., ³Uzm. Dr. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi, Kadıköy, 81327 İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Servet Ebrinç, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi Kadıköy, 81327, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-542-2487

Elektronik posta adresi / E-mail address: sebrinc@superonline.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 21 Eylül 2004 / September 21, 2004

tipsikotik ilaçların kullanımına yönelik elde edilen veriler halen retrospektif bildirimler olup; olgu sunumu ya da olgu serisi düzeyindedir. Buna karşılık çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk tedavisinde atipik antipsikotik ilaçların kullanımının etkililiğini ve emniyetini araştıran kombine ya da tek ilaçlı açık uçlu ve kontrollü çalışmalar, son birkaç yıl içinde giderek hız kazanmıştır (1). Yaşlılarda da bipolar bozukluğun tedavisinde atipik antipsikotiklerin kullanımına yönelik açık uçlu ve retrospektif çalışmalar mevcuttur. Özel gruplarda bipolar bozukluğun atipik antipsikotiklerle tedavisinde, bugüne kadar yapılmış çift-kör karşılaştırmalı tek çalışma ise, ergenlerde ketiapinin divalproata ekleme tedavisi olarak kullanıldığı çalışmadır (2).

Günümüzde plasebo kontrollü çift-kör çalışmaların, etik sorunları ve zorlukları da beraberinde getirmesi önemli bir husustur. Normal yetişkin toplumda aydınlatılmış onam protokolleri yanında, Helsinki Deklarasyonu (3) ve CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) (4) gibi iyi yapılandırılmış etik ve hukuki kurallara uyum; bilimsel bir çalışma için kaçınılmaz olmazsa olmazlardır. Yine günümüzde bir araştırmanın süreli bir yayında yayınlanabilmesinde, onun kendi alanında orijinal olması yetmemekte ve en başta etik kurallara uyulup uyulmadığına veya uygun olup olmadığına bakılmaktadır. Yapılandırılmış etik zorluklar ve kısıtlamalar kadar, gebelik ve emzirme dönemindeki bir anneye uygulanan ilaç tedavisinin bebekte yol açabileceği telâfi imkânsız riskler de dikkate alındığında; “gebelik veya lohusalık” dönemindeki hastalarda bir ilacın etkililiğini ve emniyetini sınavabilmek için kontrollü randomize çift-kör ilaç çalışmalarının yapılmasının zor olması kadar, yeterince de tatminkâr olmayacağı da açıktır. Bazı tıbbi hastalıkları olan ve metabolizmaları oldukça değişmiş “yaşlılar” ile henüz gelişim döneminde olan ve bir takım organ ve sistemlerin olgunlaşmasının henüz sağlanamadığı ya da yeni yeni sağlanmaya başlandığı “çocuk ve ergenlik” döneminde böyle çalışmaları icra etmek; gebe ve lohusalık dönemi kadar olmasa bile, yine de bir hayli zorluklar ve riskler taşımaktadır.

Bu yazıda yukarıda da belirtildiği gibi araştırma zorlukları ve engelleri nedeniyle sağlıklı ve güvenilir verilerin henüz yeterli olmadığı özel gruplarda bipolar bozukluk tedavisinde atipik antipsikotik ilaç kullanımına yönelik mevcut bilginin gözden geçirilmesi amaç-

lanmıştır. Bu amaçla “bipolar disorder, gestational, pregnancy, breast-feed, elderly, aged, child, adolescent, atypical antipsychotic, clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine” anahtar kelimeleri “Medline, Pubmed ve Web sayfalarında taranarak literatür bilgisi elde edildi. Atipik antipsikotik verileri halen ülkemizde halen kullanılmakta olan klopazapin, olanzapin, risperidon ve ketiapin ile sınırlı tutuldu. Elde edilen literatür bilgisinden bipolar bozukluk ile ilgili veriler kadar, mikst tanı (şizofreni, demans, şizoafektif, bipolar gibi) gruplarına ait olan veriler de değerlendirmeye alındı. Bipolar bozukluk depresyon tanı gruplarına yönelik elde edilen çok az ve sınırlı sayıda literatür verisi değerlendirilmeye alınmadı. Bipolar depresyon tanı grubunda yetişkinlerde de çalışma sayısı oldukça az olup; hem normal yetişkin toplumunda ve hem de özel gruplarda yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğunun manik hastalarla olduğu dikkati çekmektedir.

GEBELİK DÖNEMİ

Bipolar bozukluk ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkan, ataklarla seyreden ağır bir psikiyatrik bozukluktur (5). Gebeler için bipolar bozuklukların tedavisi giderek daha kompleks bir hale gelmektedir. Her ne kadar bazı yazarlar gebeliğin bipolar bozukluk üzerine koruyucu bir etkisi olduğundan söz etseler de hastalığın gebelik döneminde düzeliş düzelişmediği konusu tartışmalıdır (6). En azından gebelik, bipolar bozukluklu her kadında koruyucu değildir (8). Ancak asıl önemli olan planlanmamış gebelik olgularında hastalığın tedavisinin oldukça güç olduğudur (9). Gebelik esnasında tedavi edilmeyen manik hecme sırasında ise, fetusu ve annenin kendisini tehlikeye sokan riskli impulsif davranışlar görülebilir (10). Yine postpartum dönemde hastalığın tekrarlama riskinin arttığı da bir gerçektir. Postpartum tekrarlama riskini önlemek veya azaltmak için, bu dönemde koruyucu amaçlı ilaçlar kullanılabilirken; fetus üzerinde teratojenik etkileri nedeniyle, bilhassa organ gelişiminin devam ettiği gebeliğin ilk trimesterinde ilaçların kullanılması oldukça risklidir. Ancak, bu dönemden sonra ilaç kullanımı riskler taşıyorsa da kâr-zarar hesabına göre, bazı ilaçlar sınırlı bir düzeyde kullanılabilir. Trisiklik antidepressanlar ve selektif serotonin geri alım engelleyicileri (SSRI) en düşük düzeyde risk taşıırken; duygudurum düzenle-

yticileri ve antipsikotik ilaçlar ılımlı ile yüksek düzey arasında bir risk taşırlar. Atipik antipsikotiklerin kullanımıyla ilgili teratojenite ve perinatal komplikasyon riski büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu konuda elde sınırlı sayıda veri mevcuttur (5,6,11).

Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (FDA), ilaçların fetusa olan risklerini dışlayan araştırma bulgularına göre gebelikte ilaç kullanımını derecelendirmiştir (Tablo 1) (12). Buna göre A ve bir dereceye kadar B sınıfında olan ilaçlar gebelikte daha rahat ve risksiz ya da düşük riskle kullanılabilirken, C ve D sınıfındaki ilaçlar riskli gruplar olup; bunlar kâr-zarar hesabına göre kullanılabilir. X

lar kesilmek durumundadır. Ani kesilme ise hastalığın alevlenmesine ve bilhassa antiepileptik etkili duygudurum düzenleyicilerin kesilmesine bağlı olarak epileptik nöbet geçirmeye neden olabilir. Bu nedenlerle gebeliğin planlanması, faydalı tedavi seçenekleri için zaman sağlar. Gebelik durumunda, hastayı yüksek riskli bir gebelik olarak kabul edip sıkı takibe almalı, verimlilik düzeyini artırıcı etkili doz kullanılmalı, gebelik ve postpartum dönemini de ayrı risk dönemleri olarak dikkate almalı, tedavi planlarını hastaya göre özelleştirmeli ve doğum sonrası profilaksinin gerekliliği mutlaka değerlendirilmelidir (13).

Table 1. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA)'nin gebelik esnasında ilaç kullanımını risklere göre sınıflama sistemi (12)*

Kategori	Özellikler
A	Risk olmadığını gösteren kontrollü çalışmalar vardır (<i>Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda fetusa bir etki gözlenmemiştir.</i>)
B	İnsanlarda risk olduğuna dair bir kanıt yoktur (<i>Hayvan çalışmalarında risk olduğu gözlenmişse de insan çalışmalarında risk görülmemiştir ya da hayvan çalışmalarında sonuç olumsuzdur, ancak yeterli sayıda insan çalışması yoktur</i>). Klozapin
C	Risk dışlanamaz (<i>insan çalışmaları eksiktir ve ya hayvan çalışmaları yeterli sayıda değildir ya da hayvan çalışmalarında fetal risk gözlenmişse de potansiyel riskler yararlar ile karşılaştırılmalıdır</i>). Olanzapin, risperidon, ketiapin
D	Risk olduğuna dair kanıtlar vardır (<i>Araştırmalarda fetusta etkileri görülmüştür, ancak yararı risklere göre daha fazla olabilir</i>).
X	Gebelikte kontraendikedir (<i>hayvan ya da insan çalışmalarında fetus üzerine etkileri saptanmıştır ve risk yarardan önce gelmektedir</i>).

*Physicians Desk Reference. Montvale, NJ: Medical Economics Co. 2003.

grubundaki bir ilacın ise gebelerde kullanımı kesinlikle kontrendikedir. Bu sınıflandırmaya göre klozapin B; olanzapin, risperidon ve ketiapin ise C sınıfında yer almaktadır.

Prolaktin düzeyini artıran tipik bir antipsikotik ilaçtan veya atipik bir antipsikotik olan risperidondan, böyle bir yan etkisi olmayan bir atipik antipsikotiğe geçmek ya da atipik antipsikotik ilaçlarla tedaviye devam etmek cinsel aktiviteyi ve dolayısıyla gebe kalma riskini arttırabilir (13,14).

Gebelik öncesi danışmanlık alma, doğurganlık dönemi içinde olan bipolar bozukluklu kadınlar arasında bilhassa önemli olabilir; zira hastalık döneminde ortaya çıkan impulsivite ve hiperseksüalite gebelik riskini artırır (15). Yazarlar bipolar bozukluğu olan kadın hastaların doktorla işbirliği içinde gebeliği planlamaları gerektiğini önermektedirler. Zira planlanmamış gebelik durumlarında organogenezis döneminde yüksek teratojen etkiler nedeniyle bilhassa duygudurum düzenleyiciler olmak üzere hemen hemen tüm psikotrop ilaç-

lar kesilmek durumundadır. Ani kesilme ise hastalığın alevlenmesine ve bilhassa antiepileptik etkili duygudurum düzenleyicilerin kesilmesine bağlı olarak epileptik nöbet geçirmeye neden olabilir. Bu nedenlerle gebeliğin planlanması, faydalı tedavi seçenekleri için zaman sağlar. Gebelik durumunda, hastayı yüksek riskli bir gebelik olarak kabul edip sıkı takibe almalı, verimlilik düzeyini artırıcı etkili doz kullanılmalı, gebelik ve postpartum dönemini de ayrı risk dönemleri olarak dikkate almalı, tedavi planlarını hastaya göre özelleştirmeli ve doğum sonrası profilaksinin gerekliliği mutlaka değerlendirilmelidir (13).

Atipik antipsikotiklerin bir yan etkisi de kilo alımıdır. Bunun sonucunda da gebelik dönemindeki obezite nöral tüp defektlerini, hipertansiyonu, gestasyonel diyabeti, derin ven trombozunu ve sezeryan girişimini artırır (16,17). Bir çalışmada gebelik döneminde atipik antipsikotiklere maruz kalmanın fetüs üzerindeki etkileri ve atipik antipsikotik ilaç alan gebe kadınlardaki kilo alımı ve diğer komplikasyonların ortaya çıkarttıkları etkiler araştırılmıştır (14). Sonuçta atipik antipsikotik kullanan 59 gebeden 32'si doğum yapmış olup; bunlardan 20'si (8 olanzapin, 3 ketiapin, 9 risperidon olgusu) malformasyonsuz bebeğe sahipti. Geriye kalanlardan 3'ü spontan düşük (1 olanzapin, 2 risperidon olgusu), 7'si terapötik düşük (2 olanzapin, 2 ketiapin 3 risperidon olgusu) ve 2'si ölü doğumdu (1 ketiapin, 1 olanzapin olgusu). Bu bulgular da göstermektedir ki atipik antipsikotik ilaçların fetal emniyetleri yeterince bilinmemektedir. Eldeki veriler olgu sunumları ve bir kaç açık çalışma sonucuyla sınırlıdır. Prospektif kohort çalışmalara gerek vardır.

Klozapin

Her ne kadar gebelik veya emzirme esnasında klozapine maruz kalan bebeklerde lökopeni veya agranülositoz bildirimi yoksa da klozapinin neden olabileceği agranülositoz gebelerde ve yenidoğanlarda lökosit sayımları ile takip edilmeyi gerektirir. Yayınlanmış birkaç olgu sunumu (18-22) ve olgu serisi (23,24), hem hayvanlarda hem de insanlarda klozapine maruz kalmayla konjenital anomaliler arasında kesin bir ilişki olmadığını göstermektedir. Bununla beraber omuz distosiyalı (dystocia) yeni başlamış ya da kötüleşmiş iki gestasyonel diyabet olgusu (19,20) dikkat çekicidir. Ayrıca klozapinin, fetal serumda birikmesine bağlı yumuşak bebek sendromu (21) ve neonatal nöbet (22) riskini artırabileceği ileri sürülmüştür. Dev ve Krupp (24) ise klozapine maruz kalan 61 çocukta 5 konjenital malformasyon ve 5 perinatal sendrom bildirmiştir. Bununla beraber bu annelerin bazıları, gebelik esnasında diğer ilaçları da almıştır.

Klozapini üreten Novartis firması, doğum öncesi ilaca maruz kalmış 29 bebeğe ait bilgileri yayınlamıştır (25). Bu bebeklerden 25'i sağlıklı iken; 4'ünde ise neonatal konvülsiyonlar, Turner sendromu, köprücük kemiği kırığı, yüz defomitesi, konjenital omuz çıkığı ve körlük gibi problemler vardı. Bununla beraber bu bulguların klozapinin teratojenik etkilerinin bir delili olup olmadığı yeterince açık değildi. Retrospektif bir çalışmada (26) ise klozapin tedavisi esnasında gebe kalan ve tedaviye devam edilen 6-10 yaşlarında 4'ü şizofren toplam 6 olgunun teratojenik ve embriyotoksik bozukluklar olmaksızın doğdukları ve postnatal takiplerinde de herhangi bir davranışsal sorun saptanmadığı bildirilmiştir. Bu gözlemler klozapinin gebe hastalarda konvansiyonel antipsikotiklere alternatif olabileceğini düşündürmektedir. Ancak tedavide her hasta için ayrı ayrı kâr-zarar hesabı mutlaka yapılmalıdır.

Olanzapin

Bugüne kadar yapılmış az sayıdaki çalışmada teratojenite ortaya çıkmamıştır ve gebelikte kullanıldığında olanzapinin, fetal gelişim üzerine olan etkisine yönelik elde çok az veri vardır. Organ disgenezisi açısından değerlendirildiğinde, birkaç olgu bildirimi ve olgu serisinde olanzapinin malformasyonlarla bir ilişkisi bulunmamıştır (27,28).

Goldstein ve arkadaşları (27) gebelik esnasında

olanzapine maruz kalan ve gebelik döneminde başlayıp emzirme döneminde de takibe devam ettikleri 37 olguluk bir seri bildirmişlerdir. Günlük 5-25 mg (ort. 12,9 mg) dozunda olanzapin kullanan 37 gebeden 14'ünde gebelik, terapötik abortusla sonlandırılmış; kalan 23 gebenin verileri prospektif olarak incelenmiştir. Terapötik abortus olgularının hiçbirinde, fetusta herhangi bir anomali saptanmamıştır. Hepsi normal doğum oranları içinde olmak üzere kalan 23 olgudan 3'ünde (%13) spontan düşük, 1'inde (%5) ölü doğum, 1'inde de (%5) prematür doğum saptanırken; major malformasyon hiçbir olguda görülmemiştir.

Üretici Eli Lilly firması, olanzapine prenatal dönemde maruz kalan ve prospektif olarak takip edilen 96 olgunun sonuç verilerini yayınlamıştır (15). Bu 96 olgunun 69 (%71,9)'u normal doğumla, 12 (%12,5)'si spontan düştükle, 2 (%2,1)'si prematür doğumla, 3 (%3,2)'ü ölü doğumla ve 1 (%1,1)'i ise major malformasyonla sonuçlanmıştır. İlave 7 (%7,3) olguda perinatal komplikasyon bildirilmiştir. Bu sıklık değerleri, normal gebelerin takibinde saptanan normal sıklık aralığındadır. Gerek Goldstein'in gerekse yapımçı firmanın verileri olanzapinin gebelerde kullanımı açısından cesaret vericidir.

Prenatal dönemde olanzapine maruz kalmasına rağmen komplikasyonsuz sağlıklı bebek doğuran birkaç olgu bildirimi de vardır (29,30). Başka bir olgu bildiriminde gebelik döneminde olanzapine maruz kalan bir hastanın kendi isteği doğrultusunda gebeliğini terapötik düştükle sonlandırdığı ve fetal anomalilerin olmadığı bildirilmiştir (31). Gati ve arkadaşları (26) gebeliğin 25. haftasından sonra olanzapinle tedavi edilen genç bir anne bildirmişlerdir. Postnatal takibinde, 2 yaşında olan bebeğin herhangi bir davranışsal sorunu saptanmamıştır.

Ancak olanzapinin gebelerde kilo alımı, insülin direnci (31), gestasyonel diyabet ve preeklampsi (29) ile ilişkili olduğu da saptanmıştır. Bu nedenlerden dolayı olanzapin alan gebelerde kilo artışı, kan şekeri düzeyi ve kan basıncı dikkatle takip edilmelidir.

Bu gözlemler gerek klozapin ve gerekse olanzapinin gebe hastalarda konvansiyonel antipsikotiklere alternatif olabileceklerini düşündürmektedir. Ancak tedavide her hasta için ayrı ayrı kâr-zarar hesabı mutlaka yapılmalıdır.

Risperidon

Risperidonun teratojenik etkisini belirleyecek yeterli

sayıda insan çalışması yoktur. Hayvan çalışmalarında rat yavru ölümleri ve ölü doğumlarında sıklığının arttığı bildirilmiştir (15). Anne karnında risperidona maruz kalan bir bebekte, hayvan çalışmalarında da görülen korpus kallosum agenezisi bildirilmiştir (32). Literatürde risperidon için sağlıklı doğum bildirilen iki (33,34), herhangi bir fetal sonuç belirtilmeyen bir (35) olgu bildirimidir.

Ketiapin

İnsan çalışmalarından halen potansiyel teratojenite riskini gösterecek bir veri elde edilememiştir. Hayvan çalışmalarında iskelet sisteminde kemikleşmede gecikme, fetus ağırlığında azalma, fetus ve yavru ölümlerinde artma gibi bazı kanıtlar vardır (32). Gebelerde sadece ketiapin kullanılan bir olgu (36) ve risperidonla ketiapinin ve birçok psikotrop ilacın gebelik süresinde kombine ya da ardışık kullanıldığı ve normal doğumla sonuçlanan bir polifarmasi olgusu (33) bildirimidir.

EMZİRME DÖNEMİ

Postpartum dönem tüm kadınlar ve özellikle de önceden psikiyatrik hastalığı olanlar için afektif bir atak geçirme açısından göreceli olarak daha yüksek bir risk dönemidir (15). Bu dönemde her 5 anneden biri psikiyatrik bir bozukluk geçirebilir (37,38). Bu bozuklukların çoğunluğu ise bipolar duygudurum bozukluğu ile seyreden ve ilk 1 ay içinde ortaya çıkan postpartum psikozlardır (39,40).

Psikotrop ilaçların çoğunluğu ve antipsikotik ilaçların tümü anne sütüne salgılanır, fakat bebeğin aldığı ilaç miktarında büyük değişkenlikler gözlenir. Anne karnından fetusa plasental geçişte ilacın moleküler volümü ve yağda erirliği önemli bir rol oynarken; anne sütüne geçişi ve anne sütündeki ilaç konsantrasyonunu yağda erirliğe ilaveten ilacın alım yolu, proteine bağlanırlık oranı, yarı ömrü, emilim oranı ve anne kan düzeyi gibi faktörler ile bir defalık emzirme ya da devamlı emzirme ve ilaç alımı ile emzirme zamanı arasındaki zaman periyodu etkileyebilir (5,41,42).

Atipik antipsikotiklerin emzirme döneminde emniyetli olduklarına yönelik birkaç olgu sunumu dışında yeterli bir delil yoktur.

Klozapin

Lipofilik özelliğinden dolayı klozapin anne sütünde

oldukça yüksek konsantrasyonlara erişebilir (13). Barnes ve arkadaşları (18) gebelik ve laktasyon esnasında klozapin tedavisi alan bir şizofren bir kadın olguda, ilacın anne sütünde göreceli olarak yüksek konsantrasyonlarda bulunduğunu bildirmişlerdir. Süt/anne serumu ilaç konsantrasyonları oranı doğumu izleyen gün %432 ve doğumdan 1 hafta sonra %279 olarak bulunmuştur. Bu oranların yüksekliğini klozapinin lipofilik oluşuna bağlayan otörler, klozapin kullanımı süresince bebeğin emzirilmemesini önermişlerdir. Klozapin kullanılan annelerin sütüyle beslenen bebeklerde agranülositöz ve lökopeni gözlenmemiş; ancak ilacın sedasyon yapmaya, emmede azalmaya, huzursuzluğa veya iritabiliteye, nöbet geliştirmeye ve kardiyovasküler düzensizliğe neden olabileceği bildirilmiştir (43).

Olanzapin

Anne sütüne ilacın geçişi ve emen bir bebeğe ilacın etkilerinin neler olabileceği konularında yeterli bir bilgi elde mevcut olmadığı için; postpartum psikoz tedavisinde olanzapinin kullanımı sınırlıdır (37,44).

İlacın yapımçı firması tarafından olanzapin kullanan annelerin sütüyle beslenen 20 bebek olgu bildirilmiştir (15). Bunlardan 2'si Goldstein ve arkadaşları (27) tarafından retrospektif olarak incelenen ve emzirme döneminde ilaca maruz kalan olgulardır. 20 olgunun 4'ünde çeşitli yan etkiler saptanmıştır: birinci olguda sarılık, sedasyon, kardiyomegali ve kalp üfürümü; ikinci olguda sallanma, emme zayıflığı ve letarji; üçüncü olguda dilin protrüsyonu; dördüncü olguda ise raş, diyare ve uyku bozukluğu. Emzirme döneminde olanzapin kullanan bir annede serum ilaç konsantrasyonları 2. haftada 39,5 ng/ml ve 6. haftada 32,8 ng/ml iken; bebekte saptanma sınırı olan 2 ng/ml'nin daha da altında bulunmuştur (29). Buna rağmen yapımçı firma, emziren annelerin daha fazla bilgi edinilinceye kadar olanzapini almamalarını önermektedir.

Bir olgu serisinde ise olanzapin kullanan ve emziren 7 anne ve bebeklerindeki ilaç konsantrasyonları ele alınmıştır. Ölçümler 6 anne için değerlendirildiğinde, median bebek dozunun süt için anne dozunun %1,02'si; median süt/plazma alanı eğrisi oranının ise 0,38 olduğu görülmektedir. Altı bebeğin de kan örneklerinde olanzapin saptanamamıştır. Bulunan %1,13'lük değer, risk sınırı olan %10'un hayli altında bir değerdir (45). Ayrıca bebeklerde herhangi bir yan etki de saptanamamıştır.

İlacın kaydedilen maksimum plazma konsantrasyonuna erişmesi biraz geç olduğu için, ilacın plazmada pik yaptığı saatlerde annelerin emzirmeyi en aza indirmesi önerilmiştir (bu pik değer son dozdan 5 saat sonradır). Sonuçlar olanzapinin, sağlıklı bebeklerini emziren anneler için göreceli olarak emniyetli olduğunu göstermektedir. Bununla beraber yazarlar emzirme döneminde olanzapin kullanımında bebeklerin çok yakın takibini ve ilaca devam etmede hasta için kâr-zarar değerlendirmesini yapmalarını önermektedirler.

Risperidon

Emzirme döneminde risperidon kullanımına yönelik yayınlanmış 1 olgu sunumu vardır (46). Pueperal psikozlu bir kadında kullanılan risperidonun, anne sütünde ılımlı bir dağılım gösterdiği saptanmıştır. Maruz kalan bebek dozunun, kaygı duyulan risk sınırı olan anne dozunun %10'unun altında ve %4,3 oranında olduğu kaydedilmiştir. Bebekte herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Ketiapin

Ketiapin için literatürde maruz kalan bebek açısından ve emzirme süresince kullanılmaması yönünde bir bilgi yoktur (47).

YAŞLILIK DÖNEMİ

Bipolar bozukluk hastalarının %10'unda hastalık başlama yaşı, 50 yaşın üzerinde olarak bildirilmiştir (48). Başka bir çalışmada ise yaşlılıkta duygudurum bozukluğu tablolarının %5-19 arasında bir sıklık gösterdiği ileri sürülmüştür (49). Psikotik semptomlar bipolar bozukluklu yaşlı hastalarda yaygın bir özelliktir ve hastalığın hem manik hem de depresif döneminde görülebilir. Yetişkinlerdeki bipolar bozukluk literatürüne benzer şekilde, yaşlılarda da bipolar bozukluk çalışmalarının büyük çoğunluğu manik dönem kliniğine yönelmiştir. Depresyona daha az dikkat çekilmiştir (50). Lityum ya da valproat sodyumla tedavi edilen yaşlı hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada akut manik hastaların %66'sında psikotik özellikler saptanmış ve yine hastaların %60'ı atipsikotik bir ilaçla tedavi edilmişlerdir (51). Pek çok yazar yaşlılardaki akut mani tedavisinde lityum ve bir antiepileptik ajan kadar atipsikotiklerin de kullanılmasını önermektedir (52,53). Bununla beraber yaşlı-

lardaki maninin tedavisinde atipsik antipsikotik ilaçların etkililiğine yönelik veriler olgu sunumları ve açık çalışmalarla sınırlıdır. Bu alanda randomize ve kontrollü çalışmalar yoktur.

Yaşlı hastalarda tipik antipsikotiklerin kullanımının distoni, parkinsonizm, akatizi ve tardif diskinezi gibi kısa ve uzun vadeli yan etkileri artırdığı birçok çalışmada bildirilmiştir (53). Bu nedenlerle yaşlı popülasyonda atipsik antipsikotiklerin kullanılması daha fazla tercih edilir hale gelmiştir (54). Bipolar bozukluk tedavisinde klozapin, olanzapin, risperidon ve ketiapinin kullanımına ilişkin veriler elimizde vardır ve bunlar çoğunlukla daha genç hastalarla sınırlıdır. Yaşlı hastalarla ilgili kullanımların çoğunluğu ise demansiyel hastalarla ilgili olup, bu grup hastaların bu ilaçlara tolerabilitesi ve cevapları duygudurum bozukluklu hastalardan oldukça farklı olabilir.

Yaşlı hastalarda atipsik antipsikotik ilaçlar kullanılırken ilacın farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri, yan etkileri ve hastaların bireysel özellikleri gibi bazı hususlara dikkat etmek gerekir. Bu hususlara uyulmadığında tedavi amaçlı verilen bir atipsik antipsikotik ilaç, fayda yerine bir çok zarara neden olabilir.

Tedavide İlaç ve Kişiyeye Bağlı Faktörler.

Yaşlılarda ilaç metabolizması ve eliminasyonu ile reseptör işlevindeki değişmelerin yanısıra baroreseptör duyarlılığı, susama, volüm regülasyonu ve elektrolit kontrolündeki değişmeler bilişsel işlevleri azaltabilir ve motor koordinasyonu zayıflatabilir (55). Yaşlı hastaların ilaçları metabolize etme kapasiteleri azalmış, ilaç yan etkilerine hassasiyetleri ise artmıştır. Hipotansiyon, baş dönmesi gibi yan etkiler düşmeye ve kalça kırılması gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Yaşlılığın getirdiği tıbbi hastalıklar nedeniyle kullanılan polifarmasi ve ilaç etkileşimleri kaçınılmazdır. Yine yaşlılığın getirdiği günlük işlerini görmede yetersizlik gibi psikososyal problemler de tedaviyi güçleştirir. Tüm bu nedenlerle yaşlılarda ilaç kullanımı komplike hale gelebilir (53).

İlaç Dozu

Yaşlı hastalarda atipsik antipsikotikler genellikle etkili ve iyi tolere edilirler. Her ne kadar çoğu bildirimler açık uçlu ve retrospektif çalışmalarla sınırlıysa da klozapin, olanzapin, ketiapin ve risperidonun yaşlılardaki bipolar bozukluğun tedavisinde faydalı olduğu bildirilmiştir (56-60). Yaşlı hastalarda atipsik antipsikotik ilaç dozunun da-

ha genç hastalara göre yarı yarıya veya üçte iki oranında daha az olması beklenebilir. Her ne kadar yaşlılarda atipik antipsikotiklerin önerilen dozları değişkense de yaşla ve medikal durumla oldukça ilişkilidir. Demanslı hastalar demanslı olmayanlara göre herhangi bir atipik antipsikotik ilacın daha düşük dozlarına gerek duyabilirler. Yaşlılardaki dirençli maninin tedavisi için gereken klopazapin dozunun 25-112,5 mg/gün (61); akut bipolar manili hastalardaki olanzapin dozunun ise 16 mg/gün olduğu (58) bildirilmiştir. Bipolar bozukluklu yaşlı hastaların tedavisinde gerekli ilaç dozu risperidon için 1,6-3,8 mg/gün (57), ketiapin için 100 mg/gün'dür (59).

Yan Etkiler

Ekstrapiramidal Sistem Yan Etkileri

Atipik antipsikotik ilaçlar ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkilerinin daha az olmasından dolayı; yaşlı hasta grubunda avantajlıdır, ancak hiç biri ideal değildir. Zira yaşlı popülasyonunda klopazapin her ne kadar bazı hastalarda düşük dozlarda kullanımı tolere edilebilirse de agranüloz riski, yaşla ilişkili deliryum, kardiyak etkiler, sedasyon ve antikolinergik etkiler nedeniyle yaygın kullanımı sınırlıdır. Klopazapinin bu yaş grubunda sistematik çalışmaları eksiktir (62-65). Risperidonun demansiyel ve ajite yaşlılardaki psikotik semptomlarda 2 mg/gün dozunda kullanımı bildirilmiş ve bu olgularda plaseboya göre daha fazla sıklıkta EPS yan etkileri görülmüştür (66). Yaşlı hastalarda olanzapin kullanımına yönelik bildirimler ise karmaşık, gözlemlenilen sınırlı ve ön hazırlık şeklindedir. Bir çalışmada psikotik semptomları olan yaşlı hastalarda düşük dozlarda (ortalama: 6,5 mg/gün, aralık:2-15 mg/gün) faydalı olduğu bildirilmişken (67); diğer bildirimlerde (68,69) Parkinson hastalıklı olgularda olanzapin tedavisinin hastalığın motor belirtilerini kötüleştirdiği ileri sürülmüştür. Ketiapinin klasik antipsikotik ilaçlar kadar etkin olduğu ve buna karşılık önerilen doz aralığında kullanıldığında EPS yan etkilerinin çok sınırlı olduğu bildirilmiştir (70-73). Bu bulgular ve ilacın önceden yapılmış olan, yaşlılardaki farmakokinetik ve emniyet çalışması sonuçları cesaret vericidir (74,75).

Diğer Yan Etkiler

Yaşlılar gençlere göre, atipik antipsikotik ilaçların yan etkileri açısından daha büyük bir risk altındadır (48). Klopazapin ve ketiapin somnolans yapabilir ve bu nedenle yaşlı hastalarda bilişsel işlevlere olumsuz etki-

leri beklenir (75). Dozla bağlantılı olarak bilişsel toksisite ve akatizi görülebilir. Kilo artışı ve metabolik yan etkiler görülür (76). Hemen hemen tüm antipsikotikler QT interval uzaması yaparlar. Alfa-1 adrenerjik yan etki nedeniyle ortostatik hipotansiyon, antikolinergik yan etkiler nedeniyle (bilhassa olanzapin) çarpıntı, kabızlık, üriner tutukluk ve tıkanma ve bilişsel bozulma yapabilirler (77). Atipik antipsikotik alan bazı yaşlı hastalar ortostatik hipotansiyon ve sedasyon gibi yan etkileri bilhassa tedavinin erken döneminde daha çok yaşarlar. Atipik antipsikotikler tipiklere nazaran akut motor yan etkilerin yoğunluğunu azaltırlar, bazıları da daha düşük tardif diskinezi sıklığıyla birlikte olabilir (48,78).

Klopazapin

Psikotik yaşlı hastalarda klopazapin kullanımına ilişkin birkaç olgu bildirimleri mevcuttur (79-81). Göreceli olarak düşük dozlar kullanılmasına rağmen (örn. 25-150 mg/gün); yaşlı hastalar letarji, hipotansiyon, inkontinens ve deliryum gibi sınırlayıcı yan etkilere eğilimlidirler (82). Yaşlı hastalar keza daha yüksek sıklıkta agranüloz riskine sahiptir ve bu nedenle klopazapin, tedaviye cevap alınamayan, dirençli hastalara saklanmalıdır (64).

Olanzapin

Zarate ve arkadaşları (83) retrospektif bir çalışmada psikotik özellikler gösteren bipolar bozukluklu hastalarda olanzapinle, ılımlı ile belirgin düzey arasında değişen bir oranda cevap alındığını göstermişlerdir.

Solomon ve Geiger'in (84) çalışmasında ise olanzapin kullanan tedaviye dirençli 15'i demans, 27'si psikoz (bipolar bozukluk, delüzyonel bozukluk, şizofreni ve depresyon olguları) ve 16'sı demans + psikoz olguları olmak üzere toplam 58 yaşlı hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların 35'i (% 60,3) olanzapinle düzelmiş olup; 22'sinde (%38) ise uyku bozukluğu veya uyuşukluk başta olmak üzere deliryum, EPS yan etkileri gözlenmiştir. Tedavi etkinliğini sağlayabilmede gerekli ilaç dozunun demanslı olgularda en düşük, psikozlu olgularda ise en yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır

Risperidon

Risperidonun akut manili daha genç hastalarda etkili olduğu ve tolere edilebildiği bildirilmiştir (85). Yaşlı manik hastalarda risperidonun dramatik bir etkiye sahip olduğunu gösteren bazı olgu bildirimleri vardır (86).

Randomize ve plasebo kontrollü, büyük örneklemlili bir çalışmada risperidonun çok yaşlı, sağlıklı, ajite ve demanslı veya psikozlu hastalarda etkin ve emniyetli olduğu gösterilmiştir (87).

Ketiapin

Tariot ve arkadaşlarının (55) bir çalışmasında üçte ikisi Alzheimer hastalığına bağlı psikoz, üçte biri ise bipolar bozukluk da dahil fonksiyonel psikoz olan 184 yaşlı hasta 137,5 mg/gün ketiapinle 1 yıl süreyle izlenmiştir. Çalışmayı 89 hasta tamamlayabilmiş ve 83 (%49) hastada klinik düzelme sağlanabilmiştir. En sık görülen yan etkiler somnolans, uyuşukluk ve postural hipotansiyon (sırasıyla %31, 17 ve 15) olup; EPS yan etkileri olguların %14'ünde ve hafif düzeyde olarak saptanmış ve olguların hiçbirinde tardif diskinezi ve kardiyovasküler yan etki saptanmamıştır.

Yedi hastalık bir olgu serisinde, hastanede yatan konvansiyonel antipsikotiklere dirençli ve ketiapin kullanılan şizofren ve bipolar bozukluklu yaşlı hastalardan 4'ünün tedaviye cevap verdiği bildirilmiştir (88). Bu olgularda pozitif semptomların belirgin düzeyde yatışması yanında; negatif semptomlar 2 olguda belirgin, 1 olguda ılımlı düzeyde azalmıştır. Üç olguda önceden var olan EPS yan etkilerinin azaldığı, 2 olguda görülen geçici hipotansiyon, uyuşukluk ve somnolans dışında başka da bir yan etkinin kaydedilmediği ve ayrıca birlikte verilen lityum, karbamazepin, valproat sodyum veya venlafaksinle herhangi bir zararlı etkileşimin görülmediği saptanmıştır.

Başka bir çalışmada da şizofren ve bipolar bozukluklu 65 yaşın üzerindeki toplam 151 hastanın 1 yıllık izlem süresince 100 mg/gün ortalama dozunda ketiapin kullandığı ve 12 haftalık bir süre sonunda klinik düzelmenin görüldüğü bildirilmiştir (75). Hayatı tehdit edici major bir yan etki görülmezken; 5 hastada taşikardi, postural hipotansiyon, hipotansiyon, uykululuk ve senkop bildirilmiştir. Son olarak bazı veriler, ketiapinin daha düşük EPS yan etkileri yaptığı ve böylece bipolar bozukluklu yaşlı hastalarda seçilebilecek bir ilaç olduğunu göstermektedir (89). Bu haliyle ketiapinin yaşlı popülasyonda iyi tolere edildiği ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bu veriler yaşlı hasta popülasyonunda yapılacak kontrollü ketiapin çalışmalarıyla desteklenmelidir.

Ekleme Tedavileri

Yetişkinlerdeki mani tedavisinde lityum ve duygudurum düzenleyicilerine antipsikotik ekleme tedavileri başarılı sonuçlar vermiştir (90,91). Benzer şekilde yaşlı bipolarlarda da lityum ve duygudurum düzenleyicilerine ekleme tedavisi olarak atipik antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak yaşlılardaki tedavide ilaç emniyeti ve yan etkilerine daha çok dikkat edilmesi ve uygun olmayan kombinasyonlardan kaçınılması önerilmektedir (92,93).

Antipsikotik ilaçların yaşlılarda kullanımına ve özelliklerine yönelik konuyla ilgili 52 uzmanın görüşleri bir gözden geçirme yazısında değerlendirilmiştir (94). Buna göre psikotik olmayan hafif geriatrik mani için sadece duygudurum düzenleyicisi yeterli iken; ağır psikotik olmayan geriatrik mani için uzmanların %57'sinin, duygudurum düzenleyicisine ilaveten antipsikotik bir ilacı eklediği anlaşılmaktadır. Her iki durumda da varsa önceden devam edilen antidepresif ilaçların kesilmesi önerilmektedir. Uzman görüşleri değerlendirildiğinde psikotik manide duygudurum düzenleyicisi bir antipsikotik eklenmesinin olağan bir uygulama olduğu dikkati çekmektedir. Bir duygudurum düzenleyicisine 1,25-3,0 mg/gün dozunda risperidon veya 5-15 mg/gün dozunda olanzapin eklemesinin daha yaygın olduğu; 50-250 mg/gün dozunda ketiapin eklemesinin ise ikinci düzeyde bir tercih olduğu anlaşılmaktadır. Uzmanlar tedaviye cevap alındıktan sonra antipsikotik tedaviye 3 ay daha devam edilmesini; diyabet, dislipidemi veya obezite hastalarında klozapin ve olanzapinden kaçınılmasını; Parkinson hastalığı olanlarda ketiapinin ilk tercih olmasını; QTc intervali uzaması olanlarda ve konjestif kalp yetmezliği hastalarında klozapinden kaçınılmasını; bilişsel bozukluk, kabızlık, diyabet, diyabetik nöropati, dislipidemi, kseroftalmi ve kserostomili olgularda birinci öncelikle risperidonun, ikinci öncelikle ise ketiapinin tercih edilmesini ve klozapin + karbamazepin, ziprasidon + antidepresan (trisiklik) kombinasyonlarından kaçınılmasını önermektedirler.

Sonuç olarak diyebiliriz ki atipik antipsikotik ilaçların, bipolar bozukluklu yaşlı hastaların tedavi donanımlarına pratik katkılarının olduğu görülmesine rağmen; bu yaş grubunda bu ilaçların kullanımına yönelik eldeki mevcut veriler yetersizdir. Atipik antipsikotiklerin yaşlı hastalarda hem tek başına hem de duygudurum düzenleyicilerine ekleme tedavisi olarak kullanımı umut verici görünmektedir, fakat ileri çalışmalar gereklidir.

ÇOCUKLUK VE ERGENLİK DÖNEMİ

Çocuk ve adolesanlarda psikoz prevalansının klinik ortamlarda %4-8 , toplum bazında ise %1 oranında olduğu ve yaşla birlikte ortaya çıkma sıklığının arttığı bildirilmiştir (95). Bipolar bozukluklar çocuk ve ergenlerde en yaygın psikiyatrik tanılardan biridir (96). Bipolar bozukluğun başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemindedir (97). Bu nedenle çocuk ve ergenlerde depresyon, mani ve hipomani yanında hareketlilik, uyku, konsantrasyon, iştah, suisit düşüncesi ve duygudurum bozukluğunun diğer karakteristik belirtileri dikkatlice muayene edilmelidir. Bu yaş grubunda duygudurum bozukluklarına, genellikle anksiyete bozuklukları, yıkıcı davranım ve madde kötüye kullanma bozuklukları eşlik eder (98).

Birkaç olgu serisi, atipik antipsikotiklerin çocuk ve ergen bipolar bozukluklarının tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (99-101). Farklı reseptörlere bağlanma profili, düşük EPS yan etki sıklığı, negatif semptomlar üzerine daha fazla etkinlik, daha düşük sıklıkta hiperprolaktinemi ve diğer yan etkiler gibi avantajları nedeniyle; atipik antipsikotikler, çocuk ve ergenlerde tipiklerden daha fazla tercih edilebilirler (102).

Çocuk hastalarda atipik antipsikotiklerin kullanımıyla ilgili literatür sınırlıdır. Bipolar bozukluklu genç hastalarda ketiapinin divalproata eklemeye yapıldığı bir çalışma dışında (2), çocuk ve ergenlerde antimanik tedavinin randomize kontrollü çalışmaları yoktur. Çocuklardaki mani tedavisinde atipik antipsikotiklerin kullanılmasına yönelik küçük açık çalışmalar ve çoğu anekdotal olgu bildirimleri vardır.

Birkaç olgu serisinde atipik antipsikotik klopazapin, olanzapin ve risperidonun pediatrik manide duygudurum düzenleyicisine eklemeye olarak kullanılmasının faydalı olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bu ajanların yan etkileri çocuk ve ergenlerdeki kullanımını sınırlamaktadır. Özellikle klopazapin agranülositoz ve inmelele, olanzapin iştah artması ve kilo alımıyla ve risperidon ise uzamış kilo artışı, prolaktin yükselmesi ve EPS yan etkileri ile ilişkilidir (99,101,103-105). Diğer atipik antipsikotiklerin aksine, ergen bipolarlarda mani için eklemeye tedavisi olarak ketiapin iyi tolere edilmiştir (2).

Çocuk ve Ergenlerde İlaç Kullanımının Özellikleri.

Çocuklarda atipik antipsikotikler başta duygudurum ve psikotik bozukluklar olmak üzere anksiyete

bozuklukları, yaygın gelişimsel bozukluklar, deliryum, yeme bozuklukları, hareket bozuklukları ve agresyon tedavisinde kullanılır.

Yetişkinlere göre çocukların karaciğeri beden kitle indeksine nisbeten daha büyüktür, yağ dokusu kitlesi ve ilacın proteine bağlanma oranı daha azdır. Bu nedenlerle de çocuklar yetişkinlere göre aynı dozu daha çabuk metabolize ederler ve yine bu nedenle daha yüksek dozlar gerekebilir, hem etki hem de yan etkiler açısından biyoaktivite artar (106).

Yetişkin ve çocuk-ergen arasında psikotrop ilaçların farmakokinetik özellikleri bazı farklılıklar arzeder, bu nedenle etki ve yan etkileri de değişir (107). Çocuklarda atipik antipsikotiklerin doz ayarlanması, pediatrik farmakokinetik veya kontrollü doz ayarlama çalışmalarına dayanmamaktadır. Gençlerde sadece olanzapinin farmakokinetiği çalışılmıştır (108). Bu çalışmada olağan doz uygulandığında (5-10 mg/gün) olanzapinin ortalama 37,2 saatlik bir yarılanma ömrüne sahip olduğu gösterilmiştir.

Çocuk ve gençlerde bipolar bozukluk tedavisinde atipik antipsikotiklerin dozlarıyla ilgili bir veri yoktur. Şizofren olgularda risperidonla ilgili yapılan kontrollü çalışmalardan elde edilen verilere göre, ilaca günde 2 defa 0,5-1 mg başlayıp, sonra her 3-4 günde bir 0,5-1 mg artırılması ve etkili doza erişinceye kadar buna devam edilmesi (genellikle 6 mg'dan daha az) (109); yıkıcı davranım bozukluğunda ise günde 0,25-0,5 mg ile başlayıp 1,5-3 mg/gün dozuna kadar artırılması önerilmektedir (110).

Yan Etkiler

Atipik antipsikotik ilaçların çocuk ve ergenlerdeki kullanımlarında da yetişkinlerdeki gibi çoklukla iştah ve kilo artışı görülür. Olanzapin ve klopazapin en fazla sıklıkta, risperidon orta sıklıkta ve ketiapin ise en az sıklıkta kilo alımına neden olur (111). Sedasyon, yorgunluk, gastrointestinal yan etkiler ve baş ağrıları doz ilişkilidir ve genellikle tedavi başlangıcında daha sık görülürler. Bu tür doz ilişkili yan etkileri en aza indirmek için atipik antipsikotikleri düşük dozlarda başlayıp, yavaş yavaş doz artırmanın yararlı olacağı; zira böyle bir tutumun yan etki riskini minimize etmekle kalmayıp, aynı zamanda hastanın tedaviye kompliansını da artıracığı ileri sürülmüştür (98).

Yakın zamanda klopazapin ve olanzapin daha fazla, ketiapin daha az sıklıkta olmak üzere, atipik antipsiko-

tiklerin hiperlipidemi ve yeni başlangıçlı diyabetes mellitusa neden oldukları ileri sürülmüştür (112,113). Kilo alımı, tedavi öncesi beden kitle indeksi düşük olan, genç ve kadın olgularda daha fazla sıklıkta görülür. Bu yaşlardaki kilo alımı, ergenin yaşam kalitesini ve sosyal uyumunu etkiler ve kendilik algısını azaltır. Atipik antipsikotik ilaçlarla ayrıca jinekomasti, galaktore, menstürel ve seksüel bozukluklar ile karakterize hiperprolaktinemi ve bulantı, yumuşak dışkı, disfaji ile karakterize gastrointestinal bozukluklar ile ciltte kızarmalar, terleme artışı, artmış rüya aktivitesi, grip benzeri semptomlar ve fotosensitivite görülebilir (113-114). Yetişkinlerde atipik antipsikotiklerle gözlenen kognitif düzelmeler ise ergenlerde henüz değerlendirilememiştir.

Atipik antipsikotikler yetişkinlerde düşük EPS yan etkileri ve tardif diskinezi riski taşırlar. Bu durum çocuk ve ergenler tedavi edilirken, genç olmaları nedeniyle yaşam boyu olmasa da uzun bir süre farmakoterapiyle sıklıkla yüzyüze kalacakları için, önemli bir potansiyel avantajdır (97). Yüksek potensli tipik veya atipik antipsikotiklerin EPS yan etki risklerinin daha fazla olduğu ileri sürülmüştür. Atipik antipsikotikler arasında en yüksek EPS yan etki riski risperidon ile, daha az risk olanzapinle ve en az risk ise klozapin ve ketiapin ile görülür (115). Çocuk ve gençlerde EPS yan etki riskini en aza indirmek için antipsikotik ilaç olası en düşük dozda başlanmalı ve klinik cevaba göre tedricen artırılmalıdır (116).

Klozapin

Olgu bildirimleri klozapinin yetişkinlerde ve ergenlerde tedaviye dirençli bipolar bozuklukta etkili olduğunu göstermektedir (103,117,118). Kowatch ve arkadaşlarının bir çalışmasında (103) tipik bir antipsikotik ve duygudurum düzenleyicisine cevap vermeyen 5'i bipolar bozukluk olan 10 çocuk hastada, 12,5 mg/gün ile başlanıp 128 mg/gün dozunda sürdürülen klozapin tedavisi, 6. hafta sonunda klinik global izlenim ölçeğinde büyük bir düzelmeye göstermiştir. Dokuz olguda başta kilo alımı ve sedasyon olmak üzere değişik yan etkiler bildirilmiş, ancak hiçbirini tedaviyi bırakmamıştır.

Klozapin hem yetişkinlerde ve hem de çocuklarda kilo alımı, miyoklonus, eozinofili, ateş, inatçı taşikardi, inme riskinde bir artış ve EEG değişiklikleri yapabilir. Yetişkinlerde altın standart olan klozapinin, agranülositoz riski nedeniyle çocuklarda kullanımı sınırlıdır (97,98).

Olanzapin

Çocuk ve ergenlerde şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda olanzapin kullanımı ve etkili olduğu ile ilgili olgu bildirimleri ve olgu serileri vardır (109). Olanzapin, ayrıca çocuk bipolar bozukluklarında da etkili olarak tanımlanmış (100-101), fakat kilo alımı ve diğer yan etkilerin olanzapinle tedaviyi güçleştirebildiği ileri sürülmüştür (119). Olanzapinin risperidona göre motor yan etkiler ve prolaktin yükselmesi açısından daha az; kilo alımı ve sedasyon açısından ise daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir (107).

Horrigan (120) otizm, mental retardasyon ve bipolar bozukluk nedeniyle izlediği tedaviye dirençli 2 olgunun (9 ve 10 yaş) 10 mg/gün dozunda olanzapinden faydalandığını bildirmiştir. Soutullo ve arkadaşları (101) duygudurum düzenleyicisine eklenen tipik antipsikotik tedavisine dirençli 12-17 yaş arasındaki 7 bipolar bozukluk olgusunda, 10 mg/gün olanzapin ile 8 haftalık tedavi sonrasında, klozapine benzer şekilde antimanik etkinlik saptandığını bildirmişlerdir. Beş olguda tedaviye iyi cevap alınırken, sedasyon dışında bir yan etki görülmemiştir. Krishnomaorthy ve King (119) ise dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), bipolar bozukluk ve şizofreni tanıları olan ve tipik antipsikotikleri kullanmayan 6-11 yaşlarındaki 5 olguda 2,5-10 mg/gün dozunda olanzapini 2-7 haftalık bir süreyle kullanmışlar ve 3 olgunun bulgularında düzelmeye saptamışlardır.

Açık bir çalışmada manik, hipomanik veya mikst epizod tanıları alan 5-14 yaşları arasında ve önceki uygulanan tedavilerdeki duygudurum düzenleyicilerine, antipsikotiklere ve antidepresanlara dirençli 23 hastada 8 hafta süreyle günlük ortalama 10 mg dozunda olanzapin kullanılmıştır (100). Yirmi üç hastanın 14'ünde mani için Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) puanlarında %30 veya daha büyük düşmeye dayanan tedaviye pozitif cevap alınmıştır. Tedavi iyi tolere edilmiş ve kompliance iyidir. İki hastada akatizi gelişmesine rağmen, EPS yan etki derecelendirmesinde tedaviye bağlı anlamlı değişimler olmadığı; iştah artması, somnolans, abdominal ağrı, hafif prolaktin yükselmesi ve kiloda anlamlı düzeyde bir artışın (ortalama 5 kg) en sık görülen yan etkiler olduğu bildirilmiştir.

Bir olgu serisi bildiriminde ise bipolar bozukluk akut manik ataklı 3 prepubertal çocukta, duygudurum düzenleyicisiyle devam eden tedaviye olanzapin eklenmesiyle sedasyon ve kilo artışına karşın dramatik bir klinik düzelmeye saptandığı bildirilmiştir (99). Yazarlar

kilo alımının kısmen duygudurum düzenleyicisi nedeniyle de oluştuğunu ve sedasyonun uyku paternini normaleştirdiğini, bunun ise manik semptomların çözümlmesine yardım ettiğini belirtmişlerdir.

Risperidon

Yapılan bir çalışmada yaşları 7-18 arasında, bipolar bozukluklu ve 28'inde DEHB komorbid olan 35 ergen ve çocukta 8 haftalık kombinasyon tedavisinde risperidonun etkinliği araştırılmıştır (1). On iki olguya duygudurum düzenleyici (DDD) + DDD + stimulan, 4 olguya DDD + DDD + antipsikotik kombinasyonları uygulanmıştır. Tedavi sırasında psikotik semptomlar gelişen 3 olgu ve lityuma dirençli bir olguda divalproata risperidon eklenmesiyle tedaviye iyi cevap alınmıştır. Divalproat ile manik kayma gelişen 1 olguda lityum + risperidon kombinasyonu faydalı olmuştur. Bu ve benzeri çalışmalar, bipolar bozukluklu çocuk ve ergenlerin tedavisinin, bipolar bozukluklu yetişkinlerinkine benzediği ve sıklıkla kombinasyon tedavisinin gerektiğini göstermektedir.

King ve arkadaşları (121) DEHB, otizm, psikoz veya bipolar bozukluğu olan ve 9 ay süreyle risperidon kullanan 2,5-21 yaşları arasındaki 51 hastanın %78'inde tedaviye cevap alındığını ve önemli bir yan etki gözlenmediğini bildirmişlerdir. Alessandro ve arkadaşları (122) ise psikotik özellikli bipolar mani ve şizofreni olgularından oluşan 18'i risperidon, 12'si tipik bir antipsikotik alan 6-17 yaşları arasındaki 30 hastayı 6-12 ay süreyle izlemişler ve risperidonun hem pozitif hem de negatif semptomlarda düzelme yaptığını ve iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir.

Frazier ve arkadaşlarının (100) retrospektif bir çalışmasında 1,7 mg/gün dozunda risperidonla 6 ay üzerinde sürdürülen tedavi; bipolar manili 28 çocuktan (ort. yaş 10,4) 23'ünde manik ve agresif semptomları azaltmada başarılı olmuş ve 19 hastada psikotik semptomlar, 2 hastada ise DEHB semptomları oldukça düzelmiştir. Kilo artışı ve sedasyon 5'er olguda, salya artışı 2 olguda, agresyon 1 olguda saptanmış olup; deliryum ve tardif diskinezi hiç gözlenmemiş, prolaktin düzeyleri ise ölçülen 11 olgudan sadece 2'sinde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada saptanan bulgular yetişkinlerdeki çalışma bulgularıyla benzer bulunmuştur. DEHB ve agresif davranışla birlikte bipolar bozukluğu içeren tanı alan yaşları 5-16 arasında değişen 11 çocuğun değerlendirildiği düşük-orta dozda risperidon ile yapılan açık bir çalışmada, önceki duygudurum düzenleyici te-

davilere dirençli olan 8 çocuğun tedaviye iyi cevap verdiği ve kilo alımı ve sedasyon gibi yan etkilerin görüldüğü bildirilmiştir (123). Ayrıca risperidonun davranış bozukluğu olan manik çocuklardaki disforik agresyonu tedavi edici etkisinin bulunduğu da gösterilmiştir (124).

Ketiapin

Bireysel bir raporda 450 mg/gün dozunda ketiapinin 9 yaşında ağır manisi olan bir kızda başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir (125). Başka bir olgu bildiriminde 6 yıllık madde kötüye kullanımı, agresyon ve psikoz öyküsü olan ve daha önceki tedavilere (lityum, risperidon, divalproat ve olanzapin) dirençli bipolar bozukluklu 9 yaşında bir olgu günlük 600 mg ketiapin ile başarıyla tedavi edilmiştir (126).

Duygudurum düzenleyicilerine atipik antipsikotik eklenmesi mani semptomlarını azaltabilir ve iyileşme oranlarını artırabilir. Ketiapinin ergenlerde afektif psikozda (127,128) ve çocuklarda refrakter bipolar bozuklukta etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Delbello ve arkadaşlarının (2) akut bipolar manili 30 ergenin alındığı plasebo kontrollü çift-kör bir çalışmasında, divalproata eklenen ketiapin değerlendirilmiştir. Divalproat alan hastalar randomize olarak 6 haftalık süreyle ya ketiapin (450 mg/gün) ya da plasebo almışlardır. Divalproat + ketiapin alan olgularda YMRS puanları, sadece divalproat alanlara göre anlamlı düzeyde daha fazla azalmıştır. Tedavi genellikle iyi tolere edilmiş ve tedavi emniyeti açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamış, bununla beraber sedasyonun ketiapinli grupta daha fazla sıklıkta olduğu saptanmıştır.

SONUÇ

Önceki bölümlerde de değinildiği üzere gebelik-lohusalık, çocukluk-ergenlik ve yaşlılık gibi özel gruplarda bipolar bozukluk olgularında atipik antipsikotiklerin kullanımları metodolojik ve etik nedenlerden dolayı günümüzde hâlâ yeterince ve sağlıklı bir şekilde araştırılmamış ve değerlendirilememiştir. Atipik antipsikotik ilaçların bazıları, henüz yetişkinlerde bile bipolar bozukluk tedavisinde kullanım ruhsatı alamamış ya da alma aşamasındadır. Her geçen gün kullanım alanlarının ve kullanım sıklıklarının artması ile atipik antipsikotiklere yönelik bilgi birikiminin giderek çoğalmasına rağmen, bilhassa özel grupları da içine alan geniş hacimli plasebo kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Kowatch RA, Sethuraman G, Hume JH, Kromelis M, Weinberg WA. Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:978-984
2. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:1216-1223
3. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. The 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October, 2000
4. Council of Medical Organisations of Medical Sciences: International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. CIOMS/ WHO: Geneva, 1993
5. Thomas P, Severus WE. Managing bipolar disorder during pregnancy and lactation: is there a safe and effective option? *European Psychiatry* 2003;18:3-8
6. Grof P, Robbins W, Alda M, Berghöfer A, Vojtechovsky M, Nilsson A, Robertson C. Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000;61:31-39
7. Terp IM, Mortensen PB. Post-partum psychoses. Clinical diagnoses and relative risk of admission after parturition. *Br J Psychiatry* 1998;172:521-526
8. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, McElroy SL, Kmetz GE, Wright R, Keck PE Jr. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:284-287
9. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, Manber R, Viguera A, Suppes T, Altshuler L. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608-620
10. Altshuler L, Richards M, Yonkers K. Treating bipolar disorder during pregnancy. *Current Psychiatry Online* 2003; 2(7)
11. Oren DA, Wisner KL, Spinelli M, Epperson CN, Peindl KS, Terman JS, Terman M. An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:666-669
12. Physicians' "Desk Reference. Montvale NJ. Medical Economics Co. 2003
13. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002;47:426-436
14. Levinson AJ, McKenna K, Einarson A, Koren G, Zipursky RB. Pregnancy outcome in women receiving atypical antipsychotic drugs: A prospective, multicentre, controlled study. *Schizophrenia Res* 2003; 60;1 (Suppl. 1);361
15. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 4:42-55
16. Andreasen KR, Andersen ML, Schantz AL. Obesity and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1022-1029
17. Castro LC, Avina RL. Maternal obesity and pregnancy outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:601-606
18. Barnas C, Bergant A, Hummer M, Saria A, Fleischhacker WW. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. *Am J Psychiatry* 1994;151:945
19. Waldman MD, Safferman AZ. Pregnancy and clozapine. *Am J Psychiatry* 1993;150:168-169
20. Dickson RA, Hogg L. Pregnancy of a patient treated with clozapine. *Psychiatr Serv* 1998;49:1081-1083
21. DiMichele V, Ramenghi LA, Sabatino G. Clozapine and lorazepam administration in pregnancy. *Eur Psychiatry* 1996;11:214
22. Stoner SC, Sommi RW Jr, Marken PA, Anya I, Vaughn J. Clozapine use in two full-term pregnancies. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:364-365
23. Tenyi T, Trixler M, Vereczkey G, Dorka A. Use of clozapine during pregnancy. *Orv Hetil* 1994;135:1967-1969
24. Dev V, Krupp P. The side effects and safety of clozapine. *Rev Contemporary Pharmacotherapy* 1995; 6:197-208
25. Registry of Clozaril® babies. East Hanover (NJ): Novartis Corp; 2002
26. Gati A, Trixler M, Tenyi T. Pregnancy and atypical antipsychotics. *Schizophrenia Research* 2003; 60;1 (Suppl 1)
27. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:399-403
28. Littrell KH, Johnson CG, Peabody CD, Hilligoss N. Antipsychotics during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1342
29. Kirchheiner J, Berghofer A, Bolk-Weischedel D. Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33:78-80
30. Nagy A, Tenyi T, Lenard K, Herold R, Wilhelm F, Trixler M. Olanzapine and pregnancy. *Orv Hetil* 2001;142:137-138
31. Dickson R. Olanzapine and pregnancy. *Can J Psychiatry* 1998; 43:196-197
32. Physicians' "Desk Reference. Montvale, NJ: Medical Economics Co. 2001
33. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, Kesim M, Kalyoncu NI. Use of polypharmacotherapy in pregnancy: a prospective outcome in a case. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28:603-605
34. Ratnayake T, Libretto SE. No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period. *J Clin Psychiatry* 2002;63:76-77
35. Polster DS, Wisner KL. CT-induced premature labor: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999;60:53-54

36. Tenyi T, Trixler M, Keresztes Z. Quetiapine and pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002;159:674
37. Gardiner SJ, Kristensen JH, Begg EJ, Hackett LP, Wilson DA, Ilett KF, Kohan R, Rampono J. Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-feed infants. *Am J Psychiatry* 2003;160:1428-1431
38. Pritchard DB, Harris B. Aspects of perinatal psychiatric illness. *Br J Psychiatry* 1996;169:555-562
39. Brockington IF, Cernik KF, Schofield EM, Downing AR, Francis AF, Keelan C. Puerperal Psychosis. Phenomena and diagnosis. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:829-833
40. Agrawal P, Bhatia MS, Malik SC. Post partum psychosis: a clinical study. *Int J Soc Psychiatry* 1997;43:217-222
41. Chaudron LH, Jefferson JW. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry* 2000;61:79-90
42. Burt VK, Suri R, Altshuler L, Stowe Z, Hendrick VC, Muntean E. The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2001;158:1001-1009
43. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J* 2001; 94:304-222
44. Croke S, Buist A, Hackett LP, Ilett KF, Norman TR, Burrows GD. Olanzapine excretion in human breast milk: estimation of infant exposure. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5:243-247
45. Bennett PN. Use of the Monographs on Drugs, in *Drugs and Human Lactation*. Edited by Bennett PN. Amsterdam, Elsevier, 1996, pp: 67-74
46. Hill RC, McIvor RJ, Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Ilett KF. Risperidone distribution and excretion into human milk: case report and estimated infant exposure during breast-feeding. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:285-286
47. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108:776-789
48. Yassa R, Nair NP, Iskandar H. Late-onset bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1988;11:117-131
49. Cassano GB, McElroy SL, Brady K, Nolen WA, Placidi GF. Current issues in the identification and management of bipolar spectrum disorders in 'special populations'. *J Affect Disord* 2000;59 (Suppl 1):S69-S79
50. Hoeh N, Gyulai L, Weintraub D, Streim J. Pharmacologic management of psychosis in the elderly: a critical review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16:213-218
51. Chen ST, Altshuler LL, Melnyk KA, Erhart SM, Miller E, Mintz J. Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly: a retrospective study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:181-186
52. Colenda CC. Mania in late life. The challenges of treating older adults. *Geriatrics* 2002; 57:50, 53-54
53. Sajatovic M. Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:865-873
54. Sweet RA, Pollock BG. New atypical antipsychotics. Experience and utility in the elderly. *Drugs Aging* 1998; 12:115-127
55. Tariot PN, Salzman C, Yeung PP, Pultz J, Rak IW. Long-Term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clin Ther* 2000; 22:1068-1084
56. Sajatovic M. Clozapine for elderly patients. *Psychiatric Annals* 2000; 30:170-174
57. Madhusoodanan S, Brenner R, Cohen CI. Risperidone for elderly patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatric Annals* 1999; 30: 175-180
58. Street JS, Tollefson GD, Tohen M, Sanger TM, Clark S, Gannon KS, Wei H. Olanzapine for psychotic conditions in the elderly. *Psychiatric Annals* 2000; 30:3
59. Yeung PP, Tariot PN, Schneider LS, Salzman C, Rak IW. Quetiapine for Elderly Patients with Psychotic Disorders. *Psychiatric Annals* 2000; 30:197-201
60. Glick ID, Murray SR, Vasudevan P, Marder SR, Hu RJ. Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations. *J Psychiatr Res* 2001; 35:187-191
61. Shulman RW, Singh A, Shulman KI. Treatment of elderly institutionalized bipolar patients with clozapine. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33:113-118
62. Gregory C, McKenna P. Pharmacological management of schizophrenia in older patients. *Drugs Aging* 1994 ; 5:254-62
63. Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q* 1992; 63:51-70
64. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329:162-167
65. Schuster P, Gabriel E, Kufferle B, Strobl G, Karobath M. Reversal by physostigmine of clozapine-induced delirium. *Clin Toxicol* 1977;10:437-441
66. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:107-115
67. Walters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, Bergmans PL. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47:1085-1087
68. Stover NP, Juncos JL. Olanzapine treatment of parkinsonian patients with psychosis. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2):A215
69. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000; 55(6):789-794
70. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997; 42:233-246

71. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:549-557
72. Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo- controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. Seroquel Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:158-169
73. Peuskens J, Link CG. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96:265-273
74. Wong JYW, Ewing BJ, Fabre LF & al. Multiple-dose pharmacokinetics of "Seroquel" (ICI 204,636) in schizophrenicschizophrenic men and women. *Eur Psychiatry* 1996; 11(Suppl 4): 429s-430s
75. McManus DQ, Arvanitis LA, Kowalczyk BB. Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders. Seroquel Trial 48 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:292-298
76. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:425-433
77. Young RC, Gyulai L, Mulsant BH, Flint A, Beyer JL, Shulman KI, Reynolds CF 3rd. Pharmacotherapy of bipolar disorder in old age: review and recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12:342-357
78. Caligiuri MR, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging* 2000; 17:363-384
79. Frankenburg FR, Kalunian D. Clozapine in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7:129-132
80. Pitner JK, Mintzer JE, Pennypacker LC, Jackson CW. Efficacy and adverse effects of clozapine in four elderly psychotic patients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:180-185
81. Salzman C, Vaccaro B, Lief J, Weiner A. Clozapine in older patients with psychosis and behavioral disturbances. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995; 3:26-33
82. Pollock BG, Mulsant BH. Antipsychotics in older patients. A safety perspective. *Drugs Aging* 1995; 6:312-23
83. Zarate CA Jr, Narendran R, Tohen M, Greaney JJ, Berman A, Pike S, Madrid A. Clinical predictors of acute response with olanzapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:24-28
84. Solomons K, Geiger O. Olanzapine use in the elderly: a retrospective analysis. *Can J Psychiatry* 2000; 45:151-155
85. Goodnick PJ. Risperidone treatment of refractory acute mania. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:431-432
86. Raheja RK, Bharwani I, Penetrante AE. Efficacy of risperidone for behavioral disorders in the elderly: a clinical observation. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8:159-161
87. Madhusoodanan S, Brecher M, Brenner R, Kasckow J, Kunik M, Negron AE, Pomara N. Risperidone in the treatment of elderly patients with psychotic disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7:132-138
88. Madhusoodanan S, Brenner R, Alcantra A. Clinical experience with quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13:28-32
89. Parsa MA, Bastani B. Quetiapine (Seroquel) in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10:216-219
90. Çetin M, Basoglu C, Ebrinç S, Balibey H, Baykiz AF, Maden M. The efficacy and safety of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania. *The Journal of the European Collage of Neuropsychopharmacology* 12(Suppl.3), S323, 2002
91. Basoglu C, Cetin M, Balibey K, Ebrinç S, Baykiz AF, Kandilcioglu H. Efficacy and safety of quetiapine alone and added to a mood stabilizer in the treatment of acute mania. XII. World Congress of Psychiatry, Abstracts, Vol.2, August 24-29, 2002, Yokohama, Japan
92. Çetin M, Turgay A. Modern Psikofarmakolojinin Ellinci Yılında Klorpromazinden Günümüze Antipsikotik Tedavinin Dünü Bugünü. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2003;12:211-226
93. Çetin M, Köse S, Ebrinç S, Kistak A. Psikotrop ilaçların klinik etkilerinin değerlendirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 159-164
94. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65 (Suppl 2):5-99
95. Ulloa RE, Birmaher B, Axelson D, Williamson DE, Brent DA, Ryan ND, Bridge J, Baugher M. Psychosis in a pediatric mood and anxiety disorders clinic: phenomenology and correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:337-345
96. Lohr D, Brimamer B. Psychotic disorders. *Child Adolesc Psychiatry Clin North Am* 1995;4:237-254
97. Findling RL, McNamara NK. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents: clinical applications. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 6):30-44
98. Birmaher B. Treatment of Psychosis in children and adolescents. *Psychiatric Annals* 2003; 33: 257- 264
99. Chang KD, Ketter TA. Mood stabilizer augmentation with olanzapine in acutely manic children. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2000 Spring;10(1):45-9.,
100. Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, Wozniak J, Wilens TE, Spencer TJ, Kim GS, Shapiro S. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:960-965
101. Soutullo CA, Sorter MT, Foster KD, McElroy SL, Keck PE. Olanzapine in the treatment of adolescent acute mania: a report of seven cases. *J Affect Disord* 1999; 53:279-283
102. Erermiş S, Tamar M. Çocuk ve ergenlerde atipik nöroleptiklerin kullanım alanları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001;11:219-224

103. Kowatch, R. A., Suppes, T., Gilfillan, S.K., Fuentes, R. M., Bruce D. Grannemann, M.S. and Graham J. Emslie, M.D. Clozapine Treatment of Children and Adolescents with Bipolar Disorder and Schizophrenia: A Clinical Case Series. *J of Child Adolesc Psychopharm* 1995; 5:241-253
104. Selva KA, Scott SM. Diabetic ketoacidosis associated with olanzapine in an adolescent patient. *J Pediatr* 2001; 138:936-938
105. Zuddas A, Di Martino A, Muglia P, Cianchetti C. Long-term risperidone for pervasive developmental disorder: efficacy, tolerability, and discontinuation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10:79-90
106. McConville BJ, Sorter MT. Treatment challenges and safety considerations for antipsychotic use in children and adolescents with psychoses. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 6):20-29
107. Findling RL. Dosing of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5 (Suppl 6):10-13
108. Grothe DR, Calis KA, Jacobsen L, Kumra S, DeVane CL, Rapoport JL, Bergstrom RF, Kurtz DL. Olanzapine pharmacokinetics in pediatric and adolescent inpatients with childhood-onset schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:220-225
109. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL. Paediatric uses of atypical antipsychotics. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1:935-945
110. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:509-516
111. Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, Singer H, Scahill L, Law G, Dittman VM, Chappell PB. iprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:292-299
112. Gracious BL, Findling RL. Antipsychotic medications for children and adolescents. *Pediatr Ann* 2001; 30:138-145
113. Stigler KA, Potenza MN, McDougale CJ. Tolerability profile of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2001; 3:927-942
114. Physicians' Desk Reference 56Th Edition. Montvale, NJ: Medical Economics Co.;2002
115. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi F. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002; 6:23-45
116. Scahill L, Koenig K. Pharmacotherapy in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 1999; 12:41-43
117. Weller EB, Danielyan AK, Weller RA. Somatic treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2002; 11:595-617
118. Fuchs DC. Clozapine treatment of bipolar disorder in a young adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:1299-1302
119. Krishnamoorthy J, King BH. Open-label olanzapine treatment in five preadolescent children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998; 8:107-113
120. Horrigan M. Olanzapine in Pervasive Developmental Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:9-11
121. King B, Dossetor D, Longworth J. (1999) The Efficacy and Safety of Risperidone in 51 Patients in Child and Adolescent Psychiatry. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg pp: 82
122. Alessandro ED, Medda C, Zuddas A. Risperidone for Children and Adolescents with Psychotic Disorders. Abstracts 11th International Congress ESCAP European Child and Adolescent Psychiatry, September 15th-19th, 1999, Hamburg pp: 216
123. Schreier HA. Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998; 8:49-59
124. Wozniak J, Biederman J, Kiely K, Ablon JS, Faraone SV, Mundy E, Mennin D. Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34:867-876
125. Schaller JL, Behar D. Quetiapine for refractory mania in a child. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:498-499
126. Catapano-Friedman L. Effectiveness of quetiapine in the management of psychotic depression in an adolescent boy with bipolar disorder, mixed, with psychosis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11:205-206
127. McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO, Foster KD, Sorter MT, Friedman LM, Brown KL, Heubi JE. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:252-260
128. Padla D. Quetiapine resolves psychotic depression in an adolescent boy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11:207-208