

# NEUROLEPTICE TIPICE ȘI ATIPICE ÎN PSIHOFARMACOLOGIA PEDIATRICĂ

Dr. Iuliana Dobrescu\*

## REZUMAT

Articolul prezintă o trecere în revistă a principiilor de tratament, a proprietăților farmacobiologice, indicațiilor, efectelor secundare cât și a indicațiilor antipsihoticelor, neuroleptice din vechea și noua generație în psihofarmacologia pediatrică.

Psihofarmacologia pediatrică contemporană se confruntă în ultimii ani cu o creștere a utilizării agenților psihotropici pe de o parte și cu o creștere a cercetărilor clinice și psihofarmacologice pe de altă parte. Barbara Coffey (2000) amintește că este esențial pentru practicianul de astăzi să învețe principiile de bază, indicațiile și efectele secundare ale noilor agenți având în vedere descoperirile recente în domeniul neuroștiințelor; la fel Christopher Gillberg și Helmut Remschmidt (2000) în două articole de sinteză fac o trecere în revistă a studiilor din literatura de specialitate privind utilizarea neurolepticelor tipice și atipice în patologia psihiatrică a copilului și adolescentului, precizând noile puncte de vedere, rezultat al cercetărilor recente. Pornind de la aceste observații am considerat necesar să prezentăm câteva concluzii generale recente privind indicațiile, efectele secundare și particularități farmacobiologice ale neurolepticelor din noua generație numite și atipice sau mai corect antagoniști serotonin dopaminergici cât și a ale celor din vechea generație numite și neuroleptice tipice sau antagoniști dopaminergici.

## Principii de tratament psihofarmacologic la copil și adolescent

În utilizarea medicației psihoactive la copil și adolescent există câteva principii generale unanim acceptate (Graham 1999, Clein 1996):

- Medicația nu trebuie să fie niciodată intervenția principală, ci ea trebuie să survină după demersul psihoterapeutic, educațional, intervenția familială și socială; dacă acestea nu au dat rezultate atunci se asociază tratamentul medicamentos.
- Evaluarea multidisciplinară a copilului aflat în suferință este obligatorie și precede administrarea medicației.
- Tratamentul psihofarmacologic se adresează simptomului (agitație, halucinații, mișcări stereotipe) și nu sindromului sau bolii.
- Medicul își asumă răspunderea alegerii și administrării drogului, el este obligat însă, să informeze familia despre indicațiile și efectele

## ABSTRACT

### Typical and atypical neuroleptics in pediatric psychopharmacology

This paper reviews the principles of treatment, receptor binding profile and pharmacological properties, indications, side effects, clinical applications and trials of typical and atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry.

secundare și să obțină consimțământul acestora când este vorba despre un neuroleptic tipic sau atipic.

- Cunoașterea relației cost-eficiență este importantă pentru a decide alegerea agentului psihoactiv.
- Cunoașterea riscului că la copiii cu întârziere mintală și tulburări de neurodezvoltare administrarea de agenți psihoactivi se poate însoți de mai multe efecte secundare.
- Ineficiența medicației obligă la oprirea imediată a administrării.

## Proprietăți farmacobiologice

Farmacocinetica și farmacodinamia medicației psihotrope este diferită la copil față de adult, fapt recunoscut de toți autorii din literatura de specialitate; răspunsul diferit se datorează mai multor factori precum:

- Particularitățile funcției hepatice la copil care crește ritmul metabolizării acestor droguri.
- Ritm și mecanism de absorbție intestinal diferit față de adult.
- Existența hormonilor gonadali la puberi, influențează concentrația plasmatică a medicației psihotrope.
- Particularitățile specifice neurodezvoltării; copii au o mai mare densitate a receptorilor dopaminergici D1 și D2 față de adult fapt dovedit de Seeman 1987 și care explică sensibilitatea copiilor la neuroleptice.
- Nevoia de doze mai mari (comparativ cu adultul) pentru obținerea aceleiași concentrații plasmatice.
- Mari diferențe farmacodinamice între creierul adultului și cel al copilului aflat în plin proces de dezvoltare, ceea ce face ca acesta să fie sensibil la doze foarte mici.
- Timpul de înjumătățire la clorpromazin și haloperidol se scurtează în utilizarea pe termen lung la copil, comparativ cu adultul unde rămâne același.

Observațiile și concluziile cercetărilor de farmacodinamie și farmacocinetice privind agenții psihotropici au fost făcute

\* Dr. Iuliana Dobrescu - șef de lucrări Clinica de Psihiatrie a Copilului și Adolescentului, Spital "Al. Obregia" București

de-a lungul anilor în urma studiilor efectuate mai ales pe loturi de adulți și numai prin extrapolarea datelor s-au putut trage concluzii privind copilul; calcularea dozelor la copil s-a făcut numai în acest mod.

Geller (2000) a constatat cu surprindere că până în 1995 nu au fost publicate decât 50 de studii de psihofarmacologie a neurolepticelor tipice la copii, iar din acestea doar 20 întrunesc condițiile de cercetare open-trial double blind placebo; de astfel și Coffey (2000) menționează că, concluziile cercetărilor arată că majoritatea agenților psihoactivi sunt prohibiți la copiii sub 12 ani și nu au acceptul FDA.

### Particularități conferite de afinitatea diferită față de receptori

Între Neurolepticele atipice și cele tipice există diferențe farmacocinetice și farmacodinamice care constau în următoarele:

- Profilul diferit al afinității față de receptori le-a adus și denumirea diferită: neurolepticele tipice au un efect crescut asupra receptorilor D2 și au fost denumite antagoniști dopaminergici în timp ce neurolepticele atipice acționează în principal asupra receptorilor 5-HT fiind denumite și antagoniști serotonin dopaminergici; slaba afinitate pentru receptorii dopaminergici și o afinitate ridicată pentru receptorii serotoninergici 5-HT conferă neurolepticelor atipice un alt profil farmacocinetic și farmacodinamic.
- Astfel la dozele clinice uzuale, haloperidolul, ocupă 70-90% din receptorii D2 iar clozapina și olanzapina pot ocupa 20-60% din receptorii D2 și până la 80% din receptorii 5-HT2 la doze maxime. Creșterea dozelor peste doza maximă recomandată zilnic

	D1	D2	D3	D4	5-HT 1A	5-HT 2A	5-HT 2C	alfa1	alfa2	M	H1
Clozapina	++	+(+)	+(+)	++	+	++(+)	++(+)	++(+)	++(+)	++(+)	++(+)
Olanzapina	++	++	++	++	+	+++	++	++	+	+++	+++
Risperidona	++	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	+++	+	++(+)
Haloperidolul	++	+++	+++	+++	+	++	+	++(+)	+	+	+

Clozapina prezintă o afinitate moderată pentru receptorii D2 și D4 și o afinitate crescută față de receptorii serotoninergici 5-HT2, noradrenergici alfa 1 și 2, muscarinici M și histaminici H1.

Olanzapina prezintă o afinitate moderată pentru receptorii D2 și D4 și o afinitate crescută pentru receptorii 5-HT 2A și alfa 1.

Risperidona: activitatea sa antipsihotică se datorează unei combinații de blocare de receptori D2 și blocare de receptori 5-HT 2A.

### Proprietățile farmacologice ale neurolepticelor

- Majoritatea neurolepticelor atipice ating concentrația maximă sangvină în câteva ore. Cea mai mare cantitate de medicamente este metabolizată și inactivată imediat hepatic prin sistemul citocrom P 450, prin sulfatare și gluronoconjugare. Astfel metabolizarea metabolizilor lor depinde de: activitatea sistemului citocrom P 450, de utilizarea concomitentă a altor

modifică profilul afinității față de receptori, apropiindu-l de cel al neurolepticelor tipice, determinând astfel creșterea riscului efectelor secundare.

- Intensitatea și rata efectelor extrapiramidale este diferită, consecință a afinității particulare față de receptori dopaminergici; neurolepticele tipice au o rată mai mare a efectelor extrapiramidale comparativ cu cele atipice.
- Efectele secundare extrapiramidale se datorează acțiunii neurolepticelor pe receptorii dopaminergici D2 ai neuronilor nigrostriatali. Studiile au arătat că pacienții care prezintă efecte extrapiramidale au receptorii D2 ocupați în proporție de aproximativ 80%.
- Eficacitatea asupra simptomelor schizofreniei este diferită; în timp ce neurolepticele tipice acționează în principal asupra simptomelor pozitive (halucinații, iluzii, comportament bizar), neurolepticele atipice acționează nu numai asupra celor pozitive ci și asupra celor negative (apato-abulie, anergie, retracție socială) mai dificil de controlat.
- Hiperprolactinemia, un efect secundar destul de frecvent este mult mai rară în cazul utilizării neurolepticelor atipice decât în cazul utilizării celor tipice.
- Afinitatea diferită față de receptori este bine evidențiată de Remschmidt și colab. (2000) în tabelul următor, care sintetizează rezultatele cercetărilor din literatura de specialitate a ultimilor ani.

medicamente și de vârsta pacientului.

- Clozapina a fost primul neuroleptic atipic introdus în practică în 1972. Este un derivat dibenzodiazepinic. Metaboliții săi au activitate farmacologică redusă. În doze clinice standard nivelul seric este 100-400 ng/ml.
- Olanzapina este un derivat de thienobenzodiazepină. Metaboliții săi nu au activitate antipsihotică; un nivel seric eficient ar fi între 5-70 ng/ml la pacienții primind doze între 2,5-17,5 mg/zi.
- Risperidona este un derivat de benzisoxazole. Este diferit structural de cele două neuroleptice atipice menționate anterior și se apropie de haloperidol, deși profilul receptorilor săi este diferit de al acestuia. Primul sau metabolit are activitate antipsihotică; niveluri serice de 20-60 ng/ml (50-150 nmol/l) au fost evidențiate la 90% din pacienții adulți care au primit 6 mg/zi.

### Indicații și contraindicații

La copii și adolescenți principalele indicații în utilizarea neurolepticelor tipice sunt:

- Schizofrenia și alte psihoze cu debut în copilărie și adolescență caracterizate prin: iluzii, halucinații, tulburări ale gândirii, comportament agresiv.
- Autismul infantil și alte tulburări pervazive de dezvoltare.
- Ticurile cronice și Sindromul Tourette.
- Sindromul hiperkinetic cu deficit de atenție.
- Balbismul.
- Tulburările de conduită.
- Întârzierea mintală cu tulburări de comportament.
- Tulburările de somn nespecifice la copil.

Indicațiile de utilizare a neurolepticelor atipice sunt încă restrânse la copil și adolescent; totuși în literatură apar din ce în ce mai frecvent și alte experiențe astfel:

- Indicația de elecție este în psihoze cu debut în copilărie și adolescență.
- Autismul infantil și alte tulburări pervazive de dezvoltare.
- Sindromul hiperkinetic cu deficit de atenție.
- Sindromul Tourette.

Contraindicații absolute:

- clozapina - disfuncții și boli ale sistemului hematologic.
- olanzapina - glaucomul.
- risperidona - hiperprolactinemia neindusă medicamentos.

Efecte secundare

- Neurolepticele tipice: Fenotiazine și butirofenone au în principal efect antiadrenergic anticolinergic

și sedativ de aceea cele mai importante efecte secundare se vor situa în această sferă: uscăciunea gurii, hipotensiune ortostatică, retenție urinară, constipație și cel mai frecvent la creșterea rapidă a dozelor apar crize extrapiramidale, reacții distonice acute care pot speria atât bolnavul cât și familia dacă nu au fost avertizați în prealabil; efectele pe termen lung sunt: diskinezie tardivă, creștere în greutate, tocirea afectivă.

- Neurolepticele atipice au efecte secundare importante, obligatoriu de cunoscut de către clinicianul mai puțin experimentat.

Clozapina - cel mai important efect advers este alterarea hemoleucogramei incluzând leuco-, granulocito- și trombocitopenia ca și agranulocitoza. Alte efecte secundare: febra, alterări EEG, crize epileptice, dureri de cap, oboseală, somnolență, tahicardie, constipație, amețeală.

Olanzapina - creșterea în greutate, apatie, somnolență, amețeală, constipație.

Risperidona - apatie, agitație, febră, dureri de cap, rinită, insomnie, reacții extrapiramidale.

### Clasificarea medicației neuroleptice

Prezentăm un tabel cu neurolepticele utilizate la copil și adolescent modificat după Coffey 2000, Clein și Riddle 1996, cu precizarea orientativă a dozelor, a limitei de vârstă, a principalelor indicații și efecte secundare.

### Medicamente antipsihotice utilizate al copil și adolescent

Denumire	Indicații	Doza orală (mg/zi)	Efecte adverse comune	
			Termen scurt	Termen lung
<b>Neuroleptice tipice</b>				
<b>- Antagoniști dopaminergici</b>				
1. Phenotiazine	- episod psihotic, agitație, sindrom hiperkinetic, ticuri, tulb. de conduită	10-300	- sistem nervos autonom: sedare, gură uscată, hipotensiune ortostatică, retenție urinară, încetșarea vederii	dichinezie tardivă sau withdrawul
- Clorpromazine				
- Tioridazine	- copii peste 6 luni - copii peste 2 ani	10-300	- Efecte extrapiramidale: reacții distonice acute, akathisie, parkinsonism	- tocire cognitivă - creștere în greutate
- Trifluoperazine	- copii peste 6 ani	- 1-20	Endocrine: prolactinom iregularități menstruale	- la fel cu fenotiazinele
- Fluphenazine	- nerecomandat la copil	1-10		
- Perphenazine	- copii peste 12 ani	- 2-24		- la fel cu phenotiazinele
<b>2. Butyrofenone</b>				
Haloperidol	- tulburarea Tourette, debut psihotic agitație autism, sindrom hiperkinetic - copii peste 2 ani	- 1-16		- la fel cu phenotiazinele

<b>3. Tioxantheme</b>			- Hipersensibilizare: rash, diarezi sanguine, creșterea valorilor probelor hepatice;
Thiothixene	- la fel ca phenotiazinele - copii peste 12 ani	- 1-5	SNC: convulsii, reacții comportamentale efecte extrapiramidale
<b>4. Dibenzoxazepine</b>			- creștere în greutate
- Loxapine	- la fel ca phenotiazinele - copii peste 16 ani	- 5-60	
<b>5. Dihidroindolone</b>			- creștere în greutate
- Molindone	- la fel ca phenotiazinele - copii peste 12 ani	- 10-50	- efecte extrapirami dale, modificări ECG
<b>6. Dipheylbutylpiperidinele</b>			
Pimozide	- tulburarea Tourette - copii peste 12 ani	- 1-10	
<b>Neuroleptice atipice</b>			
<b>- Antoganiștii serotonin-dopaminergici</b>			
<b>Dibenzodiazepine</b>			
Clorapine	- psihozele refractare la tratament - copii peste 16 ani	- 25-300	- agranulocitoză, hipersalivație - fatigabilitate, modificări ECG
- Risperidone	- psihoze cu debut în copilărie, Schizofrenia - tulburarea Tourette, autism, sindrom hiperkinetic	- 1-6	- Fatigabilitate
- Olanzapine	- psihoze cu debut în copilărie, Schizofrenia	- 2,5-10	

### Concluziile studiilor clinice din literatura de specialitate

- Rata raportată a copiilor și adolescenților cu schizofrenie care nu răspund la medicația neuroleptică tipică este de aproximativ 40%. (REMSCHMIDT și colab. 2000)
- În acest moment există un număr mic de studii controlate referitoare la uzul neurolepticelor atipice la copii și adolescenți. Singurul studiu controlat a fost realizat cu clozapină de către Kumra și colab. 1996; Remschmidt și colab. 1994, 1995, 1997 au efectuat studii open trial la fel și alți autori. Referitor la eficacitatea olanzapinei și risperidonei au fost realizate doar studii necontrolate open trial și raportate de caz: Frazier și colab. 1994, Lykes și colab 1996, Armenteros și colab. 1997.
- Clozapina - are restricții mari de utilizare în unele țări, indicația este dată doar atunci când pacienții nu au răspuns sau nu au tolerat medicația neuroleptică clasică. În SUA trebuie încercate două neuroleptice clasice înainte de a se recomanda clozapina. Datorită riscului agranulocitozei inițierea tratamentului este condiționată de absența

anomaliilor hematologice (leucocite >3500 pe mm<sup>3</sup>). În cursul tratamentului este necesar monitorizarea numărului leucocitelor. Clozapina utilizată la adolescenții cu schizofrenie s-a dovedit mai benefică decât haloperidolul arătând o superioritate netă pentru simptomele pozitive și negative.

- Olanzapina - a fost introdusă pe piață mai recent și are avantajul utilizării unor doze mai mici decât cele de clozapină. Pentru olanzapină, literatura pentru adolescenții schizofrenici este destul de restrânsă. Vasely și colab. 1999, Dittman și colab. 1999 au administrat olanzapina la adolescenți cu schizofrenie. Concluzia acestor studii a fost că olanzapina s-a dovedit eficace și bine tolerată în populația tânără.
- Risperidona - până în acest moment nu există nici un studiu controlat referitor la uzul risperidonei în schizofrenia la copil și adolescent. Armenteros și colab. 1997 au realizat un studiu deschis în care au observat că risperidona a produs o ameliorare semnificativă clinică și statistică a simptomelor pozitive și negative în schizofrenia la adolescent. S-a demonstrat că dozele peste 10 mg/zi au cauzat efecte extrapiramidale, astfel că trebuie evitată

administrarea ei în doze mai mari de 6 mg/zi. Studii pe loturi mici sau studii de caz indică utilitatea risperidonei și în alte afecțiuni decât schizofrenia precum: starea de agitație maniacală, (King și colab. 1999), autism infantil (St. Milea 1999), ticuri cronice și sindrom Tourette (Alcaino și colab. 1999), tulburări pervazive de dezvoltare (DiMartino și colab. 1999, Tabuenco și colab. 1999); schizofrenie și tulburări schizofreniforme la copil și adolescent (Plab și colab. 1999)

## Discuții

● În ciuda lipsei studiilor, în special a celor controlate, este evident că neurolepticele atipice au efecte favorabile și mai puține efecte adverse decât neurolepticele tipice.

● Cele mai frecvente folosite neuroleptice atipice în psihiatria copilului și adolescentului sunt clozapina, olanzapina și risperidona.

● Indicațiile majore pentru neurolepticele atipice sunt: episoadele acute de schizofrenie, schizofrenia cronică și refractară la tratament și profilaxia recăderilor în schizofrenia acută și cronică.

● Clozapina nu poate fi folosită ca medicație de prima intenție, ea necesitând pentru a fi administrată lipsa răspunsului sau intoleranța la cel puțin două neuroleptice standard. Olanzapina și risperidona pot fi administrate ca prima medicație în schizofrenia acută.

● Este necesară monitorizarea foarte atentă a efectelor adverse: agranulocitoza, creșterea în greutate, efectele extrapiramidale.

● Neurolepticele clasice, tipice rămân totuși droguri de prima alegere în multe din afecțiunile copilului și adolescentului ele sunt verificate în timp au efecte adverse bine cunoscute și care printr-o bună dozare pot fi evitate.

● Lipsa factorului timp, atât de important în cunoașterea unui drog, îi face circumspecți pe unii clinicieni care preferă utilizarea neurolepticelor standard deși cele din noua generație par a fi mai bine tolerate și net superioare.

## BIBLIOGRAFIE

1. Alcaina T., Gutierrez J.R., Perez A., Gallardo R., Galan F., Rablendo M., Picazo M. - *Risperidone in Tourette's Syndrome; European Child & Adolesc. Psychiatry*, 1999, vol. 8, supl. 2, 667
2. Armenteros J.L., Whitaker A.H., Welikson M., Stedje D.J., Gorman J. - *Risperidone in Adolescents with Schizophrenia: an Open Pilot Study, J. Am. Acad. of Child Adolesc. Psychiatry*, 1997, 36, p. 694 - 700
3. Clein P.D., Riddle M.A. - *Pharmacokinetics in Children and Adolescents; Child and Adolescent Psychiatry a*

*Comprehensive Textbook, Ed. 2, Melvin Lewis, 1996, p. 765 - 772.*

4. Coffey B.J. - *Pediatric Psychopharmacology; Comprehensive Textbook of Psychiatry Ed. 7, Kaplan & Sadock, 2000, p. 2831 - 2840.*

5. DiMartino A., Muglia P., Ledda M.G., Cianchetti C., Zuddas A. - *Clinical Efficacy of Risperidone in Pervasive Developmental Disorders; European Child & Adolesc. Psychiatry*, 1999, vol. 8, supl. 2, 463.

6. Frazier J.A., Gordon C.T., McKenna K., Lenane M.C., Rapoport J.L.: *An Open Trial of Clozapine in 11 Adolescents with Childhood onset Schizophrenia, J Am. Acad. of Child Adolesc. Psychiatry*, 1994, 33, p. 658-663

7. Gilbeg C.: *Typical Neuroleptics in child and Adolescent Psychiatry, European Child & Adolesc. Psychiatry*, 2000, vol. 9, supl.1, 2-9

8. Graham P., Turk J., Verhulst F.C., *Prevention and Treatment; Child Psychiatry*, Ed. 3, 1999, Oxford Univ. Pres., p. 392-400

9. King B., Dossetor D., Longworth J., Nunn K.: *The efficacy and Safety of Risperidone in 51 Patients in Child and Adolescent Psychiatry; European Child & Adolesc. Psychiatry*, 1999, vol. 8, supl. 2, 248

10. Kumra S., Jacobsen L.K., Lenane N.C., Karp B.I., Frazier J.A., Smith A.k., Bedwell J., Lee P., Malanga C.J., Hamburger S.D., Rapoport J.L.: *Childhood Onset Schizophrenia: An Open Label Study of Olanzapine in Adolescents; J. Am. Acad. of Child Adolesc Psychiatry*, 1998, 37, p. 377-385

11. Lykes W.C., Cueva J.E.: *Risperidone in Children with Schizophrenia, J. Am. Acad. of Child Adolesc. Psychiatry*, 1996, 35, p. 405-406

12. Milea St.: *Risperidone in Young Autistic Children, European Child & Adolesc. Psychiatry*, 1999, vol.8 supl 2, 215

13. Plab A., Schimmelmann B., Schulte-Markwort M., Ridesser P.: *The Use of Atypical Neuroleptics in German University-Affiliated Child and Adolescent Psychiatry Regarding Schizophrenia and Schizophreniform Disorders: A National Survey; European Child & Adolesc. Psychiatry*, 1999, vol. 8, supl. 2, 670

14. Remschmidt H., Henninghausen K., Clement H.W., Heiser P., Schulz E.: *Atypical Neuroleptics in Child and Adolescent Psychiatry, European Child & Adolesc. Psychiatry*, 2000, vol. 9, supl. 1, p. 9-20

15. Tabuenca P., Sanchez B., Gonzalez J.L., Masana A., Garcia A.: *Risperidone Effects in Pervasive Developmental Disorders; European Child & Adolesc. Psychiatry*, 1999, vol. 8, supl. 2, 462

15. Vasely C., Gobler R., Wagner-Ennsgraber C.: *Treatment with Olanzapine in Children and Adolescents; European Child & Adolesc. Psychiatry*, 1999, vol. 8, supl. 2, 674