

Paliperidon Kullanımına Bağlı Gelişen Parkinsonizm Olgusu

Parkinsonism Developed by Paliperidon Usage: A Case Report

Musa Şahpolat¹, Önder Kavakçı², Nesim Kuğu³

¹Dr., ²Yrd.Doç.Dr., ³Prof.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Sivas

ÖZET

Şizofreni tedavisinde 1950'li yıllardan itibaren tipik antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar dopamin (D2) reseptörlerini bloke ederek hiperprolaktinemi, negatif semptomlarda kötüleşme ve distoni, parkinsonizm, akatizi, tardiv diskinezi gibi ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkilerine neden olmaktadır. Sonraki yıllarda ise tipik antipsikotiklere kıyasla daha az ekstrapiramidal yan etkileri olan, D2 ve 5HT2A reseptör blokajı yapan atipik antipsikotikler geliştirilmiş ve kullanımları giderek yaygınlaşmıştır. Antipsikotiklere bağlı parkinsonizm "psödo parkinsonizm" olarak da adlandırılır ve kaslarda sertlik, yürürken ayağını sürüme, düşme, maske yüz, kilo kaybı ve oturduğu yerden kalkmada güçlük ile başlar. Atipik antipsikotik kullanımı ile ilgili çalışmalarda, atipik antipsikotiklerin ilaca bağlı parkinsonizm gelişiminde tipik antipsikotiklere göre düşük risk taşıdığı gösterilmiştir. Paliperidon, risperidonun aktif metaboliti olan 9-hidroksi risperidon'un ozmotik kontrollü salım oral uygulama sistemi (OROS) teknolojisi ile birleştirilmesi sonucu elde edilen bir atipik antipsikotiktir. Paliperidon santral yoldan aktif bir D2 ve 5HT2A reseptörleri antagonisti olmakla birlikte alfa1 ve alfa2 adrenerjik ve H1 histamin-erjik reseptörler üzerinde de antagonist etkilidir. Paliperidonun ekstrapiramidal sistem yan etkileri açısından özellikle 9 mg/günden düşük dozlarda plasebodan anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu olgu sunumunda şizofreni tanısıyla takip edilmiş, tedavisi paliperidon (6 mg/gün) ile düzenlenmiş ve paliperidon tedavisinin altıncı gününde parkinsonizm tablosu gelişen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Paliperidon, parkinsonizm, atipik antipsikotiklere bağlı ekstrapiramidal yan etkiler.

(*Klinik Psikiyatri 2013;16:181-184*)

SUMMARY

Typical antipsychotic medications are used to treat schizophrenia since 1950s. These drugs may cause side effects over extrapyramidal system (EPS) such as hyperprolactinemia, worsening of negative symptoms and dystonia, parkinsonism, akathisia and tardive dyskinesia by blocking dopamine (D2) receptors. In recent years, atypical antipsychotics managing D2 and 5HT2A receptor blockage with fewer extrapyramidal side effects compared to typical antipsychotics have been developed and their use has progressively increased. Antipsychotic-induced Parkinsonism is also called as "pseudo-Parkinsonism" and starts with symptoms such as muscle stiffness, foot-walking, drop, mask face, weight loss and difficulty in getting up from the seat. In studies regarding the use of atypical antipsychotics, atypicals have been shown to have lower risk profile versus typical antipsychotics on development of drug-induced Parkinsonism. Paliperidone is an atypical antipsychotic obtained by combining 9-hydroxy risperidone, which is an active metabolite of risperidone, with oral administration technology of osmotic controlled release systems (OROS). Paliperidone is a D2 and 5HT2A receptor antagonist, which is active by central path, and also has antagonist effects on alpha1 and alpha2-adrenergic and histamine H1 receptors. There is no significant difference from placebo especially at lower doses than 9 mg / day in terms of extrapyramidal side effects. In this case report, a patient who was followed with diagnosis of schizophrenia is presented. After six days of paliperidone treatment (6 mg/day), the patient developed parkinsonism.

Key Words: Paliperidon, parkinsonism, extrapyramidal side effects caused by atypical antipsychotics.

GİRİŞ

Şizofreni tedavisinde 1950'li yıllardan itibaren tipik antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar dopamin (D₂) reseptörlerini bloke ederek hiperprolaktinemi, negatif semptomlarda kötüleşme ve distoni, parkinsonizm, akatizi, tardiv diskinezi gibi ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkilerine neden olmaktadır (Yağcıoğlu 2007). Sonraki yıllarda ise tipik antipsikotiklere kıyasla daha az ekstrapiramidal yan etkileri olan, D₂ ve 5-HT_{2A} reseptör blokajı yapan atipik antipsikotikler geliştirilmiş ve kullanımları gittikçe yaygınlaşmıştır.

Antipsikotiklere bağlı parkinsonizm "psödoparkinsonizm" olarak da adlandırılır ve kaslarda sertlik, yürürken ayağını sürüme, düşme, maske yüz, kilo kaybı ve oturduğu yerden kalkmada güçlük ile başlar. Dopamin ve asetilkolin reseptörlerinin blokajının birbirine oranı ne kadar yüksekse ekstrapiramidal sendrom ihtimali o ölçüde artmaktadır. Serotonin ve dopamin reseptörlerinin engellenmesi oranı yüksek olduğunda da ekstrapiramidal belirti ihtimali azalmaktadır (Mellacheruvu ve ark. 2007).

Eski kuşak antipsikotik kullanan hastaların üçte birinde psödo parkinsonizm gelişir. Haloperidol ve flufenazin en yüksek oranda psödoparkinsonizme neden olan antipsikotiklerdir (Seeman 2002). Diğer taraftan yeni kuşak atipik antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerinin daha az sıklıkla görüldüğü bildirilmiş ve psödoparkinsonizm oluşturma sıralamaları risperidon>olanzapin>ketiapin>klozapin olarak verilmiştir (Tarsy ve ark. 2002). Paliperidon, risperidonun aktif metaboliti olan 9- hidroksi risperidon'un ozmotik kontrollü salım oral uygulama sistemi (OROS) teknolojisi ile birleştirilmesi sonucu elde edilen bir atipik antipsikotiktir. Yapılan çalışmalarda EPS yan etkileri açısından özellikle 9 mg/günden düşük dozlarda plasebodan anlamlı farklılık bulunmamıştır (Meltzer ve ark. 2008).

Bu olgu sunumunda şizofreni tanısıyla takip edilmiş, tedavisi paliperidon (6 mg/gün) ile düzenlenmiş ve paliperidon tedavisinin altıncı gününde parkinsonizm tablosu gelişen bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Olgudan ve yakınından bu yazının yayınlanması

için onay alınmıştır. Bay A, 34 yaşında, bekar, dört kardeşten birincisi, ortaokul mezunu, çalışmıyor. Son bir yıldır evden dışarıya çıkmama, uyku bozukluğu (gündüzleri uyuma, geceleri uyuyamama), kendi kendine konuşma ve gülme, aile bireyleri ile bile çok az iletişime geçme, yanlış anlaşılabilir düşüncesiyle insanlara soru sormama ve insanlarla konuşmama, komşularından şüphelenme, kendisini yönlendiren sesler, aşırı sigara içme gibi şikayetler ile psikiyatri kliniğine yatışı yapıldı. Sorunları ilk kez 10 yıl önce içe kapanma, insanlarla kısıtlı iletişim kurma şeklinde başlamış, zamanla evden dışarıya az çıkma, işe gitmeme gibi şikâyetler eklenince dört yıl önce bir psikiyatri kliniğine başvurmuş ve adımı hatırlamadıkları bazı ilaçlar verilmiş. Kısa bir süre kullanıp kendi isteği ile ilaçları bırakmış ve bir daha da kontrollere de gitmemiş. Psikiyatri kliniğine yatışı sırasında yapılan ruhsal durum muayenesinde; kendine bakımının kötü, konuşma miktarının az, duygulanımın künt, düşünce içeriğinde sanrılarının olduğu saptandı. Fizik muayene, nörolojik muayene ve yapılan laboratuvar tetkiklerinde bir anormallik bulunmadı. Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (BPRS) skoru 39 puan olarak değerlendirildi. Olguya paliperidon 6mg/gün başlandı. İlaç kullanımının altıncı gününde yüzde yağlanma ve kızarıklık, hareketlerde yavaşlama, küçük adımlarla yürüme, yavaş monoton konuşma, maske yüz, öne eğik postür gibi bulguların saptanması üzerine Nöroloji bölümü ile konsülte edildi.

İlaça bağlı parkinsonizm, idiyopatik parkinsonizm, hipotiroidi, nöroleptik malign sendrom, ilerleyici supranükleer palsi ve depresyonu taklit eden belirtilere yol açabilir (Tarsy ve ark. 2002). Yapılan nörolojik muayene, ruhsal durum muayenesi ve rutin biyokimya tetkiki, tiroid fonksiyon testi, eritrosit sedimentasyon hızı, kranial magnetik rezonans tetkiklerinin normal olması sonucu parkinsonizm belirtilerinin görülebileceği bu durumlar dışlanmıştır. Antipsikotik ilaçlar dışında diğer ilaçların da parkinsonizm belirtilerine yol açabilir. Bu olguda paliperidona ek ilaç kullanımı olmadığı için bu durum da dışlanmıştır.

Antipsikotik ilaca bağlı parkinsonizm tablosu düşünülerek paliperidon kesildi. Biperiden tablet 2x1 başlandı, bu tedavi ile parkinsonizm tablosu üç haftalık sürede düzeldi. Biperiden üç hafta veril-

dikten sonra azaltılarak kesildi. Antipsikotik tedavi Aripiprazol 10 mg/gün ile değiştirildi. Paranoid sanrılarının devam etmesi ve klinikte düzelme olmaması üzerine aripiprazol kademeli olarak artırılarak 30 mg/güne kadar çıkarıldı. Üç haftalık aripiprazol kullanımı sonrası şikayetleri azaldı, BPRS skoru 18 puana geriledi. Halen düzenli olarak izlenen olgunun iyilik hali sürmektedir.

TARTIŞMA

Bu olgu ek hastalık ve ilaç kullanım öyküsünün olmaması, genç hasta olması, paliperidon tedavisine başlandıktan sonra parkinsonizm tablosu gelişmesi, paliperidon kesilerek antikolinergik bir ilaç ile parkinsonizm tablosunun gerilemesi, farklı bir antipsikotik ilaca geçilmesi sonucu parkinsonizm tablosunun oluşmaması nedenlerinden dolayı paliperidon'a bağlı parkinsonizm tablosu düşünülmüştür.

İlaçlara bağlı parkinsonizmin yaygınlığı giderek artmaktadır. Japonya'da yapılan bir çalışmada, ilaçlara bağlı parkinsonizmin, Parkinson hastalığı gelişiminde ikinci sırada yer aldığı bildirilmiştir (Kuzuhara 1997). Atipik antipsikotik kullanımı ile ilgili çalışmalarda atipik antipsikotiklerin ilaca bağlı parkinsonizm gelişiminde tipik antipsikotiklere göre düşük risk taşıdığı gösterilmiştir (Seeman 2002). Atipik antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerinin az olmasında bu ajanların yaptığı serotonerjik blokajın rol oynadığı düşünülmektedir (Glazer 2000).

Paliperidon santral yoldan aktif bir D₂ ve 5-HT_{2A} reseptörleri antagonisti olmakla birlikte alfa₁ ve alfa₂ adrenerjik ve H₁ histaminerjik reseptörler üzerinde de antagonist etkilidir. Paliperidon kullanımı sonrası en sık gözlemlenen yan etkiler somnolans, ortostatik hipotansiyon, tükürük hipersekresyonu, akatizi, distoni, ekstrapiramidal

bozukluk, hipertoni ve parkinsonizmdir (Benito-León ve ark. 2003). EPS yan etkilerinin araştırıldığı altı haftalık üç çalışmanın analizinde, paliperidon ile plasebo arasında EPS ölçeklerinde klinik olarak anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (Owen 2007). Owen çalışmasında paliperidonun 9 mg/gün ve üstü dozlardaki kullanımında EPS belirtilerinin gelişebileceğini sunmuştur. Bu olguda 6 mg/gün paliperidon kullanımı sonrası ilaca bağlı parkinsonizm gelişmiştir. Bu durum paliperidonun yayınlarda belirtilenden daha düşük dozlarda da parkinsonizm tablosu geliştirebileceğinin göstergesidir.

Kadın cinsiyet, ileri yaş, ek nörolojik hastalığın bulunması, mental retardasyon, ilaca bağlı parkinsonizm öyküsü, çoklu ilaç kullanımı gibi durumlarda ilaca bağlı parkinsonizm riski artmaktadır. Bu durumlarda antipsikotikler düşük dozlarda kullanılmasına rağmen ilaca bağlı parkinsonizm gelişebilir (Mintzer ve Targum 2003). Bu olguda, sözü edilen risk faktörleri bulunmamasına rağmen düşük dozda paliperidon kullanımı sonrası parkinsonizm gelişmiştir. Paliperidonun düşük dozlarda da parkinsonizm tablosuna neden olabileceği söylenebilir.

SONUÇ

Bu bildiriye, düşük doz paliperidon kullanılmasına rağmen ilaca bağlı parkinsonizm tablosu gelişen bir olgu sunulmuştur. Antipsikotik kullanılırken özellikle ayaktan tedavi planlanan hastalarda dikkatli olunmalı, bireysel yatkınlık da dikkate alınmalı ve düşük dozda bile bu tablonun ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Yazışma adresi: Dr. Musa Şahpolat, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Sivas, drms12@hotmail.com

KAYNAKLAR

Yağcıoğlu AE (2007) Antipsikotik ilaçların etki mekanizmaları: şizofreni tedavisinde "atipiklik" bir üstünlük mü? Türk Psikiyatri Dergisi, 18:364-374.

Mellacheruvu S, Norton JW, Schweinfurth J ve ark. (2007) Atypical antipsychotic drug-induced acute laryngeal dystonia. J Clin Psychopharmacol, 27: 206-207.

Seeman P (2002) Atypical antipsychotics: mechanism of action. Can J Psychiatry, 47:27-38.

Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI (2002) Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. CNS Drugs, 16:23-45.

Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF ve ark. (2008) Efficacy and

tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*, 69:817-829.

Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI (2002) Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs*, 16:23-45.

Kuzuhara S (1997) Drug-induced parkinsonism. *Nippon Rinsho*, 55:112-117.

Glazer WM (2000) Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 61(Suppl 4):5-30.

Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J ve ark. (2003) Neurological Disorders in CentralSpain (NEDICES) Study Group. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord*, 18:267-274.

Owen RT (2007) Extended-release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic. *Drugs Today*, 43:249-258.

Mintzer J, Targum SD (2003) Psychosis in elderly patients: classification and pharmacotherapy. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 16:199-206.