

Aripiprazole bağı ağır parkinsonizm: Olgu sunumu

İkbal İNANLI¹, Ali Metehan ÇALIŞKAN¹, Ayşe KÜRKÇÜ², İbrahim EREN³

¹Uzm. Dr., Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyhekim Psikiyatri Kliniği, Konya

²Arş. Gör. Dr., Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyhekim Psikiyatri Kliniği, Konya

³Doç. Dr., Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyhekim Psikiyatri Kliniği, Konya

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. İkbal İNANLI, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyhekim Psikiyatri Kliniği, Yazır Mahallesi Turgut Özal Caddesi 42080 Selçuklu / Konya.

Telefon: +90 332 2631450 - +90 505 3743701 - Faks: +90 332 2631501 - E-posta: ikbalcivi@yahoo.com

Geliş Tarihi: 16 Şubat 2015 - Kabul Tarihi: 06 Nisan 2015

ÖZET

Aripiprazol, D₂ ve 5-HT_{1A} reseptör parsiyel agonisti ve 5-HT_{2A} reseptör antagonisti olup, atipik bir antipsikotiktir. Yapılan çalışmalarda plaseboya yakın oranda ekstrapiramidal belirtilere neden olduğu bildirilmiştir. Ama aripiprazole bağı ekstrapiramidal belirtilerin görüldüğü çalışma ve olgu bildirimleri bulunmaktadır. Sunduğumuz olguda aripiprazol 10 mg/gün kullanırken ağır parkinsonizm gelişmiş ve ilaç kesildikten sonra kaybolmuştur.

Anahtar sözcükler: Aripiprazol, ilaca bağı parkinsonizm, ekstrapiramidal belirtiler

ABSTRACT

Aripiprazole induced severe parkinsonism: a case report

Aripiprazole, a D₂ and 5-HT_{1A} receptor partial agonist and 5-HT_{2A} receptor antagonist, is an atypical antipsychotic. Previous studies indicated that the rate of extrapyramidal symptoms caused by aripiprazole is very close to that of placebo. However, there are studies and case reports in the literature describing aripiprazole-induced extrapyramidal symptoms. In this case, while using 10 mg/day of aripiprazole, severe parkinsonism appeared and they disappeared after discontinuation of the drug.

Key words: Aripiprazole, drug induced parkinsonism, extrapyramidal symptoms

GİRİŞ

Aripiprazol, D₂ ve 5-HT_{1A} reseptör parsiyel agonisti, 5-HT_{2A} reseptör antagonisti bir atipik antipsikotiktir.¹ Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2002 yılında ilk olarak şizofreni tedavisi için onay alan aripiprazol, daha sonra bipolar bozukluk manik dönem akut ve sürdürüm tedavisi ile major depresyon tedavisinde

güçlendirici ilaç olarak onay almıştır.² Aripiprazol farklı farmakolojik etkileri nedeniyle diğer atipik antipsikotiklere göre yan etki açısından daha güvenilir bir ilaçtır ve psikiyatri pratiğinde oldukça sık tercih edilmektedir.³ Atipik antipsikotik ilaçların yol açtığı kilo alımı, metabolik yan etkiler ve prolaktin artışı bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır. Aripiprazol ise bu yan etkiler açısından en güvenilir ilaçlardan birisidir.¹ Antipsikotik kullanımına bağı sık görülen diğer bir önemli yan etki ise ekstrapiramidal sistem (EPS) belirtileridir. Yapılan çalışmalarda EPS belirtilerinin, tedavi uyumunu en çok olumsuz etkileyen faktörler arasında olduğu bulunmuştur.⁴ Aripiprazol ile yapılan çalışmalarda ise ilaca bağı EPS belirtilerinin plaseboya yakın oranda görüldüğü bildirilmiştir.^{1,5} Ayrıca diğer antipsikotik ilaçların neden olduğu EPS belirtileri nedeniyle aripiprazole geçildiğinde, tardif diskinezi dahil, EPS belirtilerinin düzelmesinde etkin olabileceği bildirilmektedir.⁶ Ancak aripiprazole bağı EPS belirtilerinin görüldüğü çalışma ve olgu bildirimleri bulunmaktadır.⁷⁻⁹ Sunduğumuz olguda aripiprazol 10 mg/gün kullanırken ağır parkinsonizm gelişmiş ve ilaç kesildikten sonra düzelmiştir.

OLGU

63 yaşında kadın hasta, isteksizlik, karamsarlık, unutkanlık, evden dışarıya çıkmama, intihar düşünceleri, iştahsızlık, kilo kaybı ve yoğun somatik yakınmalar ile ailesi tarafından polikliniğe getirildi. Yapılan görüşmede birlikte yaşadığı kızı ve eşinin artık onunla ilgilenmek istemediği, ölmesini istedikleri ve bu nedenle planlar yaptıkları şeklinde şüphencilik ve alınma sanrıları saptanan hasta kliniğimize yatırıldı. Hasta bir yıl önce de benzer yakınmalar ve intihar girişimi nedeniyle kliniğimizde psikotik özellikli majör depresyon tanısıyla yatırılarak tedavi edilmişti. Bir ay yatarak tedavi gören hasta, depresif belirtilerinin azalması, intihar düşünceleri ve psikotik belirtilerinin kaybolması üzerine essitalopram 20 mg/gün ve risperidon 1 mg/gün tedavisiyle taburcu edilmiş ve o dönemde ilaçlara bağı bir yan etki

gözlenmemiştir. Önerilen poliklinik kontrollerine gelmeyen hastanın 2 ay sonra kendisini iyi hissettiği için tedaviyi bıraktığı öğrenildi. Yaklaşık 6 aydır depresif belirtileri tekrarlayan hasta, son dönemde intihar düşüncelerinin artması nedeniyle kliniğimize ailesinin ısrarıyla getirildi. Yatışı yapılan hastaya, daha önce fayda görmüş olduğu essitalopram ve risperidon tedavisi tekrar başlandı. Essitalopram 20 mg/gün devam edildi ve risperidon 2 mg/gün dozuna çıkıldı. Tedavinin ikinci haftasında hastanın çok uyuma şikayetine olmasi ve ilacı kullanmak istememesi nedeniyle risperidon, aripiprazol ile değiştirilerek, 10 mg/gün dozuna titre edildi. Depresif ve psikotik belirtileri gerileyen, intihar düşünceleri kaybolan hasta dört hafta sonra essitalopram 20 mg/gün ve aripiprazol 10 mg/gün ile taburcu edildi. Taburculuktan iki hafta sonra yapılan kontrolde, her iki elde titreme, hareketlerde yavaşlama, salyasını tutamama, halsizlik yakınmaları olan hasta, ancak yakınlarının yardımıyla yürüyebiliyordu. Yapılan değerlendirme sonucunda hastanın daha önce benzer yakınmalarının olmadığı ve ailede başka bir bireyde parkinsonizm belirtilerinin bulunmadığı saptandı. Başka bir tıbbi durumun dışlanması amacıyla nöroloji hekimine yönlendirildi. Konsültasyon sonucunda bradimimi, bradikinezi, yaygın rijidite, parkinsonizm yürüyüşü ve sağda hakim istirahat tremoru saptanarak ilaca bağlı parkinsonizm tanısı konuldu. Simpson-Angus Ekstrapiramidal Belirti Ölçeği ile değerlendirildiğinde 18 puan alan bu durumun aripiprazole bağlı ağır ekstrapiramidal yan etki olduğu düşünüldü. Aripiprazol kesilerek biperiden 4 mg/gün başlandı. İki hafta sonra yapılan kontrolde, mevcut belirtilerin tama yakın gerilemesi üzerine biperiden tedavisi azaltılarak kesildi. Psikiyatrik belirtilerde alevlenme olmaması nedeniyle tedaviye essitalopram 20 mg/gün ile devam edilen hastada 3 ay sonra yapılan kontrolde herhangi bir parkinsonizm belirtisi gözlenmedi.

Hasta ve ailesinden olgu sunumu için onay alındı.

TARTIŞMA

Aripiprazol farklı etki mekanizması nedeniyle diğer atipik antipsikotik ilaçlardan özellikle yan etki profili ile ayrı tutulabilir. D₂ ve 5-HT_{1A} reseptör parsiyel agonisti ve 5-HT_{2A} reseptör antagonisti olan aripiprazol diğer reseptörlere klinik anlamda etkisi olmadığı için atipik antipsikotiklerin neden olduğu birçok yan etkiye sahip değildir. Parsiyel D₂ agonistik etki, özellikle parkinsonizmin daha az görülmesinde önemlidir. Parkinsonizm oluşması için nigrostriatal yolakta %80'i aşan bir dopamin blokajı gereklidir. Ama aripiprazol bu yolakta yaklaşık %70 oranında D₂ reseptör blokajı yapmaktadır.^{3,9}

Ayrıca hayvan çalışmalarında, ilaç etkinliğinin seçici olarak mezolimbik yolakta yüksek, nigrostriatal yolak ve hipofizde düşük olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Bu nedenle aripiprazol özellikle daha önce EPS belirtileri gelişmiş veya gelişme riski yüksek olan olgularda daha sıklıkla tercih edilmektedir.

EPS belirtileri farklı şekillerde ortaya çıkar ve hastanın günlük yaşamı sürdürmesini zorlaştırır. Özellikle tedaviye uyumu bozarak antipsikotik etkinliği de olumsuz etkiler. İlaça bağlı parkinsonizm, akut gelişen bir EPS belirtisi olup sıklıkla ilk ay içinde ortaya çıkmaktadır. Özellikle ilerlemiş yaş, kadın cinsiyet, duygudurum bozukluğu tanısı, daha önce benzer bir öykünün bulunması, geçirilmiş bir beyin hastalığı veya uzun süreli antipsikotik kullanıyor olmak, ilaca bağlı parkinsonizm gelişmesini kolaylaştırmaktadır.¹⁰ Ayrıca tardif diskinezi gelişme riskini arttırabilmektedir.¹¹

Aripiprazol, eliminasyon yarı ömrü uzun, klinik dozlarda bile hedef reseptörlerin çoğunu işgal edebilen ve reseptörden ayrılışı yavaş bir ilaçtır.¹² Ayrıca EPS belirtisi oluşmasında koruyucu olabileceği düşünülen antikolinergik etkisi bulunmamaktadır.¹ Bu özellikleri nedeniyle, riskli gruplarda aripiprazol kullanıldığında parkinsonizm gelişme olasılığı artmaktadır.

Aripiprazole bağlı parkinsonizm gelişen olguların sıklıkla yaşlı hastalar olduğu görülmektedir. Yaşla birlikte dopamin miktarı ve özellikle nigrostriatal yolakta D₂ reseptör sayısı azalmaktadır.¹³ Yapılan invitro çalışmalarda aripiprazolün azalmış D₂ reseptör varlığında bile güçlü bir etki oluşturabildiği gösterilmiştir.¹⁴ Yaşlılarda dopaminerjik işlevin sürdürülebilmesi için D₂ reseptörlerinde hipersensitivite geliştiği ileri sürülmektedir. Teorik olarak aripiprazolün parsiyel agonistik etkisinin normal düzeyde dopamin varlığında bile hiposensitiviteye yol açabileceği ileri sürülmektedir.¹⁵ Ayrıca yaşla birlikte karaciğerin metabolik kapasitesi ve albümin miktarının azalması, dolaşımda serbest ilaç miktarını arttırarak yan etki görülmesine yol açabilir.¹⁶ Sonuç olarak aripiprazole bağlı parkinsonizm, yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir.

Aripiprazol ve serotonin reseptör geri alım inhibisyonu (SGİ) yapan ilaçlar birlikte kullanıldığında EPS belirtilerinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^{5,17,18} Sunulan olguda essitalopram ve aripiprazol birlikte kullanıldı. Essitalopram karaciğerde CYP2D6 ve 3A4 enzim inhibisyonu yaparak aripiprazol ve metaboliti dehidroaripiprazolün plazma miktarını arttırarak, EPS belirtisi gelişmesini tetikleyebilir.¹² Ayrıca SGİ yapan ilaçların nadiren EPS belirtileri yapabileceği bildirilmiştir. Essitalopram ile ilişkili

3 olgu bildirimi bulunmaktadır.¹⁹ Olgunun daha önce essitalopram kullanırken benzer bir yan etkinin gözlenmemiş olması, tablonun aripiprazol başladıktan sonra gelişmesi ve azaltıldıktan sonra düzelmesi, EPS belirtirinin aripiprazolle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

İlaça bağlı parkinsonizm gelişmesinde kadın olma bir risk olarak değerlendirilmektedir.⁸ Aripiprazol ve parkinsonizm ile ilgili olgu bildirimleri değerlendirildiğinde çoğunluğu kadınlar oluşturmaktadır. Aripiprazolün böbreklerden atılımının kadınlarda erkeklere oranla azalmış olduğu ve bu nedenle parkinsonizm riskinin arttığı düşünülmektedir.^{14,20}

Sunulan olguda aripiprazol tedaviye eklendikten iki hafta sonra ortaya çıkan yaygın EPS belirtileri için nöroloji görüşü alınarak, ilaca bağlı parkinsonizm düşünüldü, aripiprazol kesildi ve biperiden başlandı. Yapılan kontrollerde belirtilerin tamamen kaybolması ve bir yıl önce kullanılan ilaçlarla böyle bir yan etki gözlenmemesi nedeniyle bu durum aripiprazole bağlı yan etki olarak kabul edildi. Sunulan olgu, aripiprazol 10 mg/gün dozunda, hastanın kendi başına hareket etmesini dahi engelleyecek kadar ağır EPS belirtilerinin oluşması nedeniyle dikkat çekicidir.

SONUÇ

Aripiprazol etkili bir antipsikotik olup, farklı farmakolojik etkileri nedeniyle diğer antipsikotik ilaçlara göre güvenilir bir ilaçtır. Eşsiz D₂ reseptör parsiyel agonistik özelliği, parkinsonizm ve diğer EPS belirtilerinin gelişme riskini azaltmaktadır. Özellikle antipsikotik kullanımı sırasında parkinsonizm ve diğer EPS belirtileri nedeniyle ilaç değişimi yapılacak olan hastalar ve riskli gruplarda aripiprazol kullanılması planlandığında, ilaca bağlı parkinsonizm gelişme olasılığı göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Stahl SM. Stahl'in Temel Psikofarmakolojisi. İT Uzay (çev.), İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2012: 202-10.
2. Pae CU, Forbes A, Patkar AA. Aripiprazole as adjunctive therapy for patients with major depressive disorder: overview and implications of clinical trial data. *CNS Drugs* 2011; 25: 109-27.
3. Salmoiraghi A, Odiyoor M. A case of aripiprazole and extrapyramidal side effects: *J Psychopharmacol* 2006; 20: 592-93.
4. Tandov R. Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: An Overview. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(Suppl.1): 4-8.

5. Argo TR, Carnahan RM, Perry PJ. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 212-28.
6. Caykoylu A, Ekin O, Yılmaz E. Resolution of risperidone-induced tardive dyskinesia with a switch to aripiprazole monotherapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 571-72.
7. Sharma A, Sorrell JH. Aripiprazole-induced parkinsonism. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 127-29.
8. Hall DA, Griffith DA, Segro V. Movement disorders associated with aripiprazole use: a case series. *International Journal of Neuroscience* 2009; 119: 2274-79.
9. Goodnick PJ, Jerry JM. Aripiprazole: profile on efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1773-81.
10. Ono S, Suzuki Y, Shindo M, Endo T, Fukui N, Sugai T ve ark. Improvement of tardive dyskinesia and dystonia associated with aripiprazole following a switch to quetiapine: case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 370-72.
11. Ziegenbein M, Sieberer E, Calliess BT, Kropp S. Aripiprazole-induced extrapyramidal side effects in a patient with schizoaffective disorder. *Aust NZJ Psychiatry* 2006; 40: 194-95.
12. Rizzo R, Gulisano M, Cali PV. Oculogyric crisis: a rare extrapyramidal side effect in the treatment of Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012; 21: 591-92.
13. De Keyser J, Ebinger G, Vauquelin G. Age-related changes in the human nigrostriatal dopaminergic system. *Ann Neurol* 1990; 27: 157-61.
14. Heusler P, Newman-Tancredi A, Loock T, Cussac D. Antipsychotics differ in their ability to internalise human dopamine D_{2S} and human serotonin 5-HT_{1A} receptors in HEK293 cells *Eur J Pharmacol* 2008 Feb 26; 581(1-2): 37-46.
15. Sweeney EB, Lawlor BA. Case series: extrapyramidal symptoms associated with use of aripiprazole in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 1208-10.
16. Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and aging. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 540-44.
17. Han M, Huang XF, Deng C. Aripiprazole differentially affects mesolimbic and nigrostriatal dopaminergic transmission: implications for long-term drug efficacy and low extrapyramidal side-effects. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 941-52.
18. Cohen ST, Rulf D, Pies R. Extrapyramidal side effects associated with aripiprazole coprescription in 2 patients. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 135-36.
19. Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants: a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Ann Clin Psychiatry* 2010; 22: 148-56.
20. Abilify: physician's desk reference, 2007; 61: 2450-55.