



NÖROLEPTİKLERE BAĞLI EKSTRAPİRAMİDAL SİSTEM YAN ETKİLERİ VE BETA BLOKERLERİN ROLÜ: VERİLER YETERLİ Mİ?

Uz. Dr. Hüray Fidaner*

ÖZET

Bu yazıda APS ve Beta Blokerler tartışılmıştır.

SUMMARY:

In this article, EPS and B Bloklers were reviewed.

Nöroleptik kullanan hastaların yaklaşık %40'ında parkinsonizm belirtileri ve bu ilaçların uzun süre kullanımıyla ilgili olarak da %0.5-40 oranında da geç diskinezi bulgularının geliştiği bilinmektedir (13)

*Bakırköy Sinir ve Ruh Hastalıkları Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği.

Bu belirtilerin giderilmesinde çeşitli ilaçlar kullanılmakta, her geçen gün bunlara yeni ilaçlar eklenmekte, ancak özellikle geç diskineziyle sonuçların çok yüz güldürücü olmadığı görülmektedir.

Bu alana yeni giren bir grup ilaç da beta bolerlerdir. Bu gruptan özellikle kardioselektif olan, beta1 ve beta 2 reseptörlerin ikisini birden etkileyenler kullanılmaktadır. Nöroleptiklere bağlı yan etkilerin giderilmesinde MSS ne kolayca geçen propranolol en çok kullanılan beta blokerdir. Hayvan deneylerinde bu ilacın plasma konsantrasyonundan 15 kez fazla olarak MSS konsantrasyonu olduğu bulunmuştur. İkinci olarak kullanılan ilaç da yine non selektif bir preparat olan Nadololdir. (6,7,8,11)

Propranolol ruh hekimliğine ilk kez 1966'da anksiyete giderici olarak girmiştir (13). Daha sonra açılan kullanım alanları içinde; Panik atakları, fobik bozukluklar, migren şılatımı, huzursuz bacaklar sendromu sayılmaktadır (5,9,13). Ayrıca yüksek dozlarda pozitif bulguları olan şizofrenik bozuklukların şılatımında, düşük dozlarda ise nöroleptikleri bağlı akatizi ve geç diskinezi-lerin giderilmesinde yararlı olduğuna ilişkin çalışmalar vardır. (1,2,3,4,7,8,14)

Bu yazıda propranolol ve nadolol'ün nöroleptiklere bağlı EPS bulgularına etkilerine ilişkin çalışmaların gözden geçirilmesi planlanmıştır. Ancak ilkin şunu söylemek gerekir ki, bu çalışmalar yeni başlamıştır ve EPS belirtilerini nasıl ve hangi yolla etkilediği bilinmemektedir. EPS belirtilerini ortaya çıkaran nöroleptikler, bu etkiyi dopaminerjik-kolinerjik dengeyi bozarak yaratmaktadır. Oysa beta blokerler beto reseptör blokajı yapan ilaçlardır. Bu etkiler arasındaki bağlantılar henüz bilinmemektedir. Özellikle akatizide etkili olduğu söylenen beta blokerlerin bu etkiyi merkezi mi yoksa periferik etkiyle mi ortaya çıkardığı konusu da tartışmalıdır. Beta reseptörlerin hipokampal piramidal hücreler, serebrotortikal hücrelerde bulunduğu düşünülmektedir.

Bu alanda çalışan Bacher ve arkadaşları rasgele seçilmiş 10 erkek hastada propranolol'ün geç diskinezi belirtilerine etkilerini araştırmışlardır (1980).

Bilindiği gibi geç diskinezi insanda, uzun süre nöroleptik alımına bağlı olarak, striatümda post sinaptik dopamin reseptörlerinin aşırı duyarlı hale gelmesi sonucu striatal kolinerjik sistemin göreceli yetersizliği ile ortaya çıkan, belirtilerini oro-fasial, lingual kaslarda istem dışı yineleyici devinimlerle ve ekstremitelerle gövdede koreotoid hareketlerle gösteren bir bozukluktur.

Geç diskinezi şılatımında uygulanan yöntemler arasında intipsikotik şılatımı değiştirme,

dopamin agonisteler, GABA agonisteleri kullanma ya da Lityum verme gibi uygulamalar sayılabilirse de bazı kombine şılatım yöntemleri de dahil pek yüz güldürücü sonuçlar alınmamaktadır.

Bu çalışmada Proparonolol uygulamasına on hastadan yedisini olumlu yanıt vermiş, özellikle iki kişide bu düzelme dramatik düzeyde bulunmuştur. Bu iki hastadan biri ilaç kesildiğinde belirtileri yeniden göstermiş, başladığında ise bulgular yeniden kaybolmuştur. İlaça yanıt vermeyen üç hastadan ikisinde kronik alkolizm öyküsü bulunduğu, üçüncü hastanın ise daha önce uygulanan Lityuma da yanıt vermediği belirtilmiştir. Yazarların not ettikleri bir özellik de propranolol e yanıt veren hastalardan altısının post sinaptik dopamin blokerleri (chlorpromazin, thioridazin) almalarıdır. Sonuçlar tartışılırken propranolol'ün bilinmeyen bir yolla kolinerjik dengeyi etkileyerek bulguları düzelttiği düşünülmüş, ilacın kendisine bağlı yan etkilerin kullanılan dozlarda önemli olmadığına altı çizilmiştir (2)

Bisch ve arkadaşları, 50 mgx3 dozda 5 gün verilen chlorpromazin'in, 80 mg ile üç gün kullanılan propranolol'ün intrinsik klirensini azaltarak plasma düzeyini yükselttiğini, bu iki ilacın enzim değradasyonu yoluyla yarışmaya girerek ortaya çıkardıkları sonucun, nöroleptik düzeyinde göreceli yükselme ile geç diskinezinin şiddetinde azalmaya yol açmış olabileceğini belirterek, propranolol plasma düzeyinde ortaya çıkacak yükselmenin ise ilaç zehirlenmesine yol açabileceği konusunda Cohen ve arkadaşlarını daha dikkatli davranmaya çağırıldılar (12)

Cohen ve arkadaşları propranolol'ün ayaktan bile rahatça kullanılabilirliğini, ruhsal nedenlerle nöroleptik, kalp ve hipertansiyon nedeniyle propranolol kullanılan pek çok hastadan henüz entoksikasyon olgusunun yayınlanmadığını hiç nöroleptik almayan bir hastalarının da propranolol kullanarak düzelttiğini, bu nedenle ilacın etkisinin karşılıklı etkileşim yoluyla ortaya çıktığını olabileceği görüşüne katılmadıklarını bildirdiler (12).

Chaudry ve arkadaşları, EPS ve geç diskinezi belirtileri gösteren 66 yaşında bir bayan hastada bu belirtilerin propranolol e olumlu yanıt verdiğini ve bu düzelmenin gerek muayene, gerekse EMG ile doğrulanır düzeyde olduğunu bildirdiler. Hasta, bipolar duyulanım bozukluğu tanısıyla aynı zamanda Lityum, levotiroksin, L dopa-karbidopa kullanmaktaydı. Yazarlar bulgularını tartışırken propranolol'ün olası 61 günün reseptör aşırı duyarlılığını azaltıcı etkisi yoluyla olduğunu, bu etkinin RAS yoluyla ortaya çıkabileceğini, ilacın uyanıklık durumuna etkilerinin buna kanıt oluşturabileceğini önesürdüler (3)

Bu konuda çalışan Lipinski ve arkadaşları, propranolol'ün huzursuz bacaklar sendromuna etkili olmasından yola çıkarak, propranolol'ün etkisinin kan-beyin engelini kolayca aşması ve beta özgül antagonizma yaratması yoluyla gerçekleştirdiğini öne sürdüler (7). Aynı yazarlar 14 olguda propranolol'ün akatizi üzerine etkilerini yayınladılar (1984). Bu çalışmada 11 olgu bipolar duyulanım bozukluğu, bir kişi major depresyon, bir diğeri karışık organik semptomatoloji ile izlenmekte, 11 kişide akatizi ve lityuma bağlı tremor bulunmakta, on kişide parkinsonizm, ikisinde de geç diskinezi belirtileri olduğu rapor edilmektedir. 30-80 mg/gün propranolol uygulamasında, hastaların ilaca ilk 24 saat içinde olumlu yanıt verdikleri, EPS bulgularının Chouinard ve arkadaşlarının geliştirdiği derecelendirme ölçeğine göre propranolol öncesi ortalama 7.6 olan puanlarının, propranolol kullanımından sonra 0.9'a düştüğü, tüm hastalarda akatizi puanlarında düzelleme saptandığı, on hastada tam remisyon görüldüğü, geç diskinezi bulgularında ise değişme olmadığı belirtilmektedir (8).

Wilbur ve arkadaşları da yayınladıkları bir olgu dolayısıyla propranolol'un akatizi ve tremordaki etkilerinin altını çizdiler (15).

Propranolol'ün geç diskinezilerdeki etkilerini araştıran bir çalışma da Perenyi ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. Burada incelenen dokuz hastada 20-40 mg propranolol uygulamasının sonuçları şöyle belirtilmiştir: Altısı kadın, üçü erkek, sekizi kronik şizofreni, biri şizofektif bozukluk tanısıyla izlenmekte olan hastaların yaş ortalamaları 57, ortalama nöroleptik kullanma süreleri 17 yıldır. Hastaların bulgularını değerlendirmede Simpson ve AIMS ölçekleri kullanılmış ve ilaca başlamadan, 7,14,21,28. günler değerlendirme yapılmıştır. Yazarlar, gerek hastaların yaşı, gerekse ortalama nöroleptik kullanma süreleri açısından, Lipinski'nin çalışmasıyla eleştirilmeye çalışılmış olan kendi hastalarında sadece üç olguda en az bir ölçeğe göre istatistiksel anlam taşıyan düzelleme saptadıklarını belirterek, bu sonucun ya daha nesnel değerlendirme ölçütleri kullanmalarına ya da kendi hastalarının kişisel özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceğini tartışmışlardır (11).

Bir başka çalışma da Adler ve arkadaşları tarafından yapılmış, yazarlar 12 hastada propranolol'un etkilerini p plasebo ile ve karşılaştırmalı yolla değerlendirmişlerdir. Nöroleptik kullanan 3 kadın ve 9 erkekten 11 i şizofreni, biri bipolar duyulanım bozukluğu tanısıyla izlenirken, fizik incelemeleri ve EKG ölçümleri yapılarak rasgele iki gruba ayrılmışlar ve yarısına plasebo, diğ-

yarısına da 20-40 mg/g propranolol uygulanmıştır. Simpson ölçeğiyle EPS puanlanırken, Hamilton Anksiyete Ölçeğiyle de anksiyete düzeyleri saptanmış, 6 - 10 gün sonra ilaçlar karşılıklı olarak değiştirilmiş. Çift kör uygulanan bu yöntemle propranolol'ün akatizinin öznel ve nesnel puanlamasına etkili olurken anksiyete puanlarının plaseboya göre değişiklik göstermediği saptanmıştır. EPS bulgularında akatizi dışındaki alt başlıklarda değişiklik saptanmamıştır. Yazarlar bu çalışmanın sonucunda propranolol'un özellikle akatizi bulgularına etkili olduğunu savunarak, ilacın dopaminerjik ve beta adrenerjik sistemlerin ilişkisine ışık tutacak veriler sağlayabileceğini savunmaktadırlar (1).

Propranolol gibi non selektif bir beta bloker olan Nadolol ile de benzeri çalışmalar yapılmaktadır. Lipinski'nin çalışmasından esinlenerek Nadolol kullandıkları 16 olgudan üçünü ayınlayan Ratey ve arkadaşları, ilacın verilmesiyle nöroleptiklere bağlı akatizide azalma, kesilmesiyle alevlenme saptadıklarını bildirerek, Nadolol'ün 40-80 mg/gün dozlarının motor belirtileri ilk hafta içinde, öznel huzursuzluk belirtileri ise iki haftadadüzeltiltiğini gözlemlediklerini bildirmektedirler. Bu bulgulardan yola çıkarak Nadolol'un etkisinin periferik yolla, kas istirahat gerilimini azaltarak oluştuğunu önesirmekte, akatizinin iki komponenti olabileceği düşüncesini ortaya atmaktadırlar. Buna göre birincisi beta blokerlere akut yanıt veren tremor, huzursuzluk ve yürüyüş özellikleriyle belirlenen motor hiperaktivite, ikincisi ise beta blokerlere geç yanıt veren, ya da benzodiazepinlerle azaltılabilen merkezi komponenttir (11)

SONUÇ

Beta blokerlerin özellikle de beyine geçişi kolay olan Propranolol'un bazı ruhsal bozukluklarda başarıyla kullanılması, son olarak da nöroleptik kullanımına bağlı yan etkileri giderici olarak kullanılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ancak yukarıdada gözden geçirildiği gibi bu alanda yapılan çalışmalar gerek sonuçlardan kuşku doğurmayacak kadar çok sayıda örnek içermediklerinden, gerek uygun ve standart bir biçimde değerlendirmelerin sınırlı olmasından ya da yeterli süre izlenmediklerinden çelişkili sonuçlar çıkarılmakta veya öznel kanaatler endişe doğurmaktadır. Bu nedenlerledaha geniş örnekleme içinde, kontrollü, uzun süreli izlemeyi de göz ardı etmeyendaha yeterli araştırmalara gereksinimimiz bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) ADLER, L.ANGST, B.PESELLOW A., CORWIN, J. MASLANSKY, R., ROTROSEN, J.: A Controlled Assessment of Propranolol in the Treatment of Neuroleptic Induced Akathisia, Brit. J.Psych. 149, July, 1986, 42-45
- 2) BAGHER, N.M., LEWIS, H.A.: Low-dose Propranolol in Tardive Dyskinesia, Am.J. Psych, 137:4, April 1980, 495-97.
- 3) CHAUDRY, R., RADONSIC, D., WATERS, B.; Efficacy of Propranolol in a Patient with Tardive Dyskinesia and Extrapiramidal Syndrome Am. J.Psychiatry, 139:5, May, 1982, 674-77
- 4) EINERSON, B: Use of Propranolol in Treating Tardive Dyskinesia, CMA Journal, May 15, 1981, Vol: 124, 1260-61.
- 5) GINSBERG, H.N.: Propranolol in the Treatment of Restless Legs Syndrome Induced by Imipramine Withdrawal, Am. J. Psy, 143:7, July 1986, 938
- 6) KAYAALP , S.O.: Tibbi Farmakoloji, Cilt II, Ulucan Matbaası 1985, Ankara, Üçüncü Basım, 1192 - 1120.
- 7) LIBINSKI, J.F., ZUBENKO, G.S., COHEN, B.M., BARRIERA, P.J.: Propranolol in the Treatment of Neuroleptic-induced Akathisia, Am. J.Psych., 141:3, March, 1984, 412-5
- 8) LIPNSKI, J.F., ZUBENKO: G.S., BARRIERA,P., COHEN, B.M.: Propranolol in the Treatment of Neuroleptic-induced Akathisia, Lancet, Sep, 17, 1983, 685-6
- 9) NOYES, R.: Anxiety Disorders In: Clinical Pharmacology, Part I, Ed: HIPPIUS, H., WINOKUR, G.: Amsterdam-Oxford-Princeton, 1983, 208-12
- 10) PERENYI, A., FARKAS, A.: Propranolol in the Treatment of Tardive Dyskinesia, Biological Psych, 18:3, 1983, 391-94
- 11) HATEY, J.J., SORGI, P., POLAKOFF, S.; Nadolol as a Treatment for Akathisia, Am. J.Psych., 142:5, May, 1985, 640-42.
- 12) RISCH, S.C., COHEN, N.M., KALIN, N.H.: Propranolol, Chlorpromazine and Tardive Dyskinesia, Am. J.Psych., 137:9, Sep., 1980, 1125.
- 13) SILVERSTONE,T., ŞOOKSONJ, The Biology of Mania, in: Recent Advances in Clinical Psychiatry, Ed: GRANWILLI-GROSSMAN, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and Newyork, 1982, 210
- 14) SUNDBERG, I., HANSSEN, T., HEYDEN, T.: Propranolol in Schizophrenia, Arch. Gen. Psych. 37, June, 1980, 685-89
- 15) WILBUR,R., KULIK,V.: Propranolol for Akathisia, Lancet, Ocak. 15, 1983, 917.

UZUN SÜRELİ HALOPERİDOL KULLANIMINDA ORTAYA ÇIKAN EKSTRAPİRAMİDAL SENDROMLAR VE BUNLARIN TEDAVİLERİNDE ANTİKOLİNERJİK İLAÇLARIN YERİ

Dr. Şahap Nurettin ERKOÇ*, Doç. Dr. Oğuz ARKONAÇ**

ÖZET

Bu çalışmada, uzun süreli haloperidol kullanan hastalarda ortaya çıkan ekstrapiramidal semptomlar (EPS) ve semptomların tedavisinde antikolinergik ajanların yeri araştırılmıştır.

En az üç aydır haloperidol ve biperiden kombinasyonu kullanmakta olan, kronik işlevsel psikozlu 40 hastada; biperiden kesildikten sonra mevcut EPS ların şiddetlendiği, bazı hastalarda

yeni semptomların ortaya çıktığı tesbit edildi. Biperiden kesilen hastaların 27 sinde (%65.5) tekrar biperidene başlamak gerekirken, 13 ünde (%32.5) böyle bir zorunluluk görülmüdü.

SUMMARY

Extrapiramidal Syndromes Encountered In Chronic Haloperidol Administration: The Usefulness of Anticholinergic Medication in Their Ma-

*Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi I. Psikiyatri Birimi.