

## Bipolar Bozukluk ve Parkinson Hastalığı Birlikteliğinde Farmakoterapi İkilemi: Bir Olgu Sunumu

### Pharmacotherapy Dilemma in Bipolar Disorder and Parkinson's Disease Combination: A Case Report

Bilal TANRITANIR<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Uzman Doktor, Psikiyatri Kliniği, Bucak Devlet Hastanesi, Bucak, Burdur, Türkiye

#### Ö Z E T

**Amaç:** Bipolar bozukluk ile Parkinson hastalığının birlikteliğinde tedavilerinin birbirlerini olumsuz etkileyeceği bu nedenle kullanılan ajanların farmakodinamik etkilerine iyi düzeyde hakim olmanın tedavinin seyrini dolayısıyla hastanın iyilik halini ne ölçüde etkilediğini bir olgu üzerinden paylaşmak hedeflenmiştir. **Olgu:** 66 yaşındaki Bipolar bozukluğu olan erkek bir hastanın komorbid Parkinson hastalığı ile birlikte depresyon, mani ve parkinsonizm üçgeninde her üç durumu da dengede tutacak tedavi düzenlenmesi sunulmuştur. **Sonuç:** Dopamin agonisti ve antagonisti ajanların birlikte kullanılması etki ve yan etkiler açısından hassas bir denge gerektirmekte olup farmakodinamik etkilerin önemi tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Bipolar, Parkinson, Pramipeksol

Alınış / Received: 02.10.2020 Kabul / Accepted: 27.11.2020 Online Yayınlanma / Published Online: 15.08.2021

#### ABSTRACT

**Objective:** It was aimed to share with a case study to what extent the pharmacodynamic effects of the agents used in the coexistence of bipolar disorder and Parkinson's disease affect each other negatively, therefore, to what extent the pharmacodynamic effects of the agents used affect the course of the treatment and thus the patient's well-being. **Case:** A 66-year-old male patient with bipolar disorder presented a treatment arrangement to balance all three conditions in the triangle of depression, mania and parkinsonism along with comorbid Parkinson's disease. **Conclusion:** Combining dopamine agonist and antagonist agents requires a delicate balance in terms of effects and side effects, and the importance of pharmacodynamic effects has been discussed.

**Keywords:** Bipolar, Parkinson, Pramipexole



## 1. Giriş

Bipolar Bozukluk manik, depresif veya mikst epizotlardan oluşan işlevselliği önemli ölçüde etkileyen bir duygudurum bozukluğudur. Yaşam boyu yaygınlığı ortalama %1 olarak bulunmuştur (1). Parkinson hastalığı ise istemli hareketlerin koordinasyonundan sorumlu nigrostriatal yolda dopaminerjik aktivitenin azalması sonucu gelişen kronik progresif seyirle giden nörodejeneratif bir hastalık olup tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite semptomları ile karakterizedir. Görülme sıklığı her 100.000 kişide 160'tır (2). Bipolar bozukluğun özellikle manik dönem tedavisinde duygudurum stabilizatörlerinin yanında antipsikotikler de kullanılmaktadır. Antipsikotik kullanımı esnasında dopamin antagonizması nedeniyle ekstrapirimidial sistem (EPS) yan etkilerinden olan parkinsonizm ortaya çıkabilmektedir (3). Parkinson hastalığının tedavisinde ise dopamin replasmanı esastır ve replasman esnasında dopamin artışına bağlı yan etki olarak manik/hipomanik belirtiler görülebilmektedir. Bu durum bize bipolar bozukluk tedavisinde de kullanılan antipsikotikler ile Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan dopamin agonistlerinin birbirlerine zıt mekanizmalar ile semptomları tedavi ettiklerini göstermektedir. Bu olgunun psikiyatrik geçmişinde 2'si manik 3'ü depresif olmak üzere toplam 5 atak olup bu atakların üçü yatarak tedavi gerektirmiştir. En son atağının ise 1 yıl önce manik epizot olduğu saptandı. Daha sonrasında Parkinson hastalığı belirtilerinin şiddetlenmesi ve depresif şikayetlerin ortaya çıkması sonucunda polikliniğe başvuran hastanın tedavisi sırasında dopamin agonisti ajanın tedavi dozunun artırılması ile depresif semptomların ortadan kalkarak manik semptomların görülmesi ve bu ikilemin tedaviyle seyri sunulmaktadır.

## 2. Olgu

66 yaşında, evli, erkek hasta yaklaşık 40 yıl boyunca depresyon tanısıyla takipli olup toplamda 3 kez yatarak tedavi görmüştür. Hastanın yaz ve sonbahar başlarında yemek yememe, içe kapanıklık, konuşmama, uykusuzluk şikayetleri oluyormuş. 5 yıl önce manik epizot yaşayan hastanın en son 1 yıl önce taşkın duygudurum, hızlı ve tutarsız konuşmalar, clang çağrışımlar içeren şiirler yazıp okuma şeklinde belirtileri yaşadığı manik dönemi olmuş. Bu dönemde hastanın kullanmakta olduğu sitalopram 40 mg/gün dozu 20 mg/güne azaltılarak olanzapin 10 mg/gün eklenmiş. Yaklaşık 10 yıldır sol elde lokalize olan tremorunun artışı, bilateral hale gelmesi, bradimimi ve diskinezi gelişmesi sonucu 7 ay önce Parkinson hastalığı tanısı konularak rasagilin 1 mg/gün ve pramipeksol 1 mg/gün başlanmış. Hasta 6 aydır mevcut olan anhedoni, kimseyle konuşmak istememe, iştahsızlık, uykusuzluk şikayetleriyle psikiyatri polikliniğine başvurdu. Hastada nörolojik belirti olarak bradimimi, asosiye hareketlerde azalma, yaygın diskinezi ve tremor saptandı. Ruhsal durum muayenesinde bilinç açık, oryantasyon ve kooperasyon tamdı. Bellek muayenesinde anlık ve uzak bellek olağan, yakın bellek bozulmuş olarak saptandı. Algısal patoloji saptanmadı. Duygudurumu depresif olan hastanın affektü uygundu. Uyku miktarı, iştahı ve konuşma miktarı azalmıştı. Düşünce yapısında çevresellik saptanan hastanın kendi yazdığı clang çağrışımlar içeren şiirleri okuması mevcuttu. Düşünce içeriğindeki kirlenme obsesyonları ve temizlik kompulsiyonları yakını tarafından belirtildi. Bipolar Bozukluk depresif epizot ve Parkinson tanılarıyla hastanın yatışı yapıldı. Nörolojik muayenesinde kolların asosiye hareketlere katılmadığı, yürüyüşlerin yarım ve hafif antefleksiyon postürde olduğu, sol el bileği ve dirsekte dışı çark ve rijiditenin, solda belirgin bradikinezi, sol elde ve sağ el başparmağında istirahat tremoru saptandı. Hastanın olanzapin tedavisi sonlandırılarak rasagilin 1 mg/gün, pramipeksol 2 mg/gün, sitalopram 20 mg/gün, ketiapin 100 mg/gün olarak tedavi düzenlemesi yapıldı. Yatışının 5.gününde affekt elevasyonunun olması nedeniyle sitalopram tedavisi sonlandırıldı, ketiapin kademeli olarak 600 mg/güne artırıldı, affekt elevasyonun devamı üzerine valproik asit 750 mg/gün olarak başlandı. Hastanın takipleri sırasında aripiprazol 10 mg/gün, propranolol 40 mg/gün başlandı, valproik asit 1500 mg/güne artırıldı. Tedavi düzenlenmesi sonrası deliryum gelişen hastada organik etyolojiye yönelik değerlendirmelerin akabinde aripiprazol tedavisi sonlandırılarak, ketiapin 400 mg/gün ve pramipeksol 1 mg/gün olarak düzenlendi. Hastanın takiplerinde manik epizodun ve Parkinson hastalığı belirtilerinin ortadan kalkması üzerine rasagilin 1 mg/gün, pramipeksol 1 mg/gün, ketiapin 400 mg/gün, valproik asit 1500 mg/gün ve propranolol 40 mg/gün tedavisiyle ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi.

### 3. Tartışma

Bipolar bozukluk tedavisinde duygudurum düzenleyicilerine ekleme tedavisi olarak antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Fakat yaşlı hastalarda klasik antipsikotiklerin kullanımının distoni, parkinsonizm, akatizi ve tardif diskinezi gibi kısa ve uzun vadeli yan etkileri artırdığı birçok çalışmada bildirilmiştir (4). Bu nedenlerle yaşlı popülasyonda atipik antipsikotiklerin kullanılması daha fazla tercih edilir hale gelmiştir (5). Fakat hiçbiri ideal değildir. Yapılan bazı çalışmalarda demans bulguları olan ve ajite yaşlılardaki psikotik semptomlarda 2 mg/gün risperidonun plaseboya göre daha fazla EPS yan etkisi geliştirdiği bildirilmiştir (6). Klozapin ile ilgili ise bu yaş grubunda EPS yan etkisi hakkında yeterli çalışmalar bulunmamaktadır (7-10). Bir başka çalışmada ise psikotik yaşlı hastalarda 2-15 mg/gün dozlarında olanzapinin faydalı olduğu ancak bu çalışmanın aksi sonuçlarını ortaya koyan farklı çalışmalarda ise Parkinson hastalıklı olgularda motor belirtilerin kötüleştiği bildirilmiştir (11-13). Ketiapinin klasik antipsikotikler kadar etkin olduğu ve önerilen dozlarda EPS yan etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (14-17). Ketiapinin EPS yan etkilerine neden olmamasının dopamin2 reseptörlerinden çok hızlı ayrılmasıyla ilişkili olması öne sürülmektedir (18). Bu olguda olanzapin kullanım sonrası parkinsonizm belirtilerinde artış olmuştur. Olanzapinin ketiapinle değiştirilip, pramipeksol dozunun 1 mg/gün den 2 mg/güne artırılmasıyla Parkinson semptomlarında gerileme görülmüştür. Ancak Pramipeksol dozunun 2 mg/güne artırılmasıyla hastada manik kayma meydana gelmiştir. Valproik asitin 750 mg/gün olarak başlanıp 1500 mg/güne artırılması ve ketiapin dozunun 100 mg/gün ile başlanıp 400 mg/gün idame dozu ile manik kayma kontrol altına alınmıştır. Hastanın tedavisinde duygudurum düzenleyici olarak valproik asit seçilmesinin nedeni valproik asitin dopaminerjik nöronlar üzerinde nörotrofik ve nöroprotektif etkilerinin olması ve Parkinson hastalığını da içeren nörodejeneratif hastalıklarda kullanılabileceğidir (19). Literatürde depresif bozukluğu olan veya hiçbir ruhsal bozukluğu olmayan hastalarda 1 mg/gün üzerinde kullanılan pramipeksolün manik kaymaya neden olduğu bildirilmiştir (20-23). Manik epizotlar dopaminerjik aktivitenin artışıyla ilgili olup substantia nigranın deneysel irritasyonun manik davranışları indüklediği gösterilmiştir (24).

### 4. Sonuç

Pramipeksol ergo türevi olmayan ve dopamin reseptörleri üzerine tam agonist etki gösteren sentetik bir farmakolojik ajan olup idiyopatik Parkinson hastalığının tedavisinde 1,5 ile 4,5 mg/gün dozlarında güvenilir ve etkin olduğu bilinmektedir. Bipolar depresyonunun tedavisi sırasında 1 mg/gün üzerinde pramipeksolün maniyi indüklediği bu olguda gözlenmiştir. Pramipeksolün hiçbir ruhsal bozukluğu olmayan kişilerde bile manik kaymalara neden olduğu göz önüne alındığında komorbid Bipolar hastalığı olan Parkinson hastaların tedavisinin hassas bir terazinin iki kefesinin dengede tutulması kadar zor olduğu ve bu dengenin ancak klinik gözlemin günlük olarak sıkı takip edilmesi ve bu gözlemlere dayanarak en uygun farmakoterapinin belirlenmesi ile olabileceği sonucuna varılmaktadır.

### Kaynakça

- [1] Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Firmo JO, Castro-Costa É. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Braz J Psychiatry*. 2015 Apr-Jun;37(2):155-61.
- [2] Schneider F, Althaus A, Backes V, Dodel R. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 258 Suppl 5:55-9.
- [3] Marras C, Austin PC, Bronskill SE, Diong C, Rochon PA. Antipsychotic Drug Dispensing in Older Adults With Parkinsonism. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018 Dec;26(12):1244-1257.
- [4] Sajatovic M. Treatment of bipolar disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:865-873
- [5] Sweet RA, Pollock BG. New atypical antipsychotics. Experience and utility in the elderly. *Drugs Aging*. 1998 Feb;12(2):115-27.
- [6] 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 Feb;60(2):107-15.
- [7] Gregory C, McKenna P. Pharmacological management of schizophrenia in older patients. *Drugs Aging*. 1994 Oct;5(4):254-62.
- [8] Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: adverse reactions and agranulocytosis. *Psychiatr Q*. 1992 Spring;63(1):51-70.

- [9] 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 Jul 15;329(3):162-7.
- [10] Schuster P, Gabriel E, Küfferle B, Strobl G, Karobath M. Reversal by physostigmine of clozapine-induced delirium. *Clin Toxicol*. 1977;10(4):437-41.
- [11] Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, Bergmans PL. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1996 Oct;47(4):1085-7.
- [12] Stover NP, Juncos JL. Olanzapine treatment of parkinsonian patients with psychosis. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2):A215
- [13] Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology*. 2000 Sep 26;55(6):789-94.
- [14] 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 Aug 15;42(4):233-46.
- [15] 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 Jun;54(6):549-57.
- [16] 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 Apr;16(2):158-69.
- [17] Peuskens J, Link CG. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Oct;96(4):265-73.
- [18] Stahl S.M. Stahl'in Temel Psikofarmakolojisi. Uzbay T. Çeviri Editörü. İstanbul Tıp Kitabevi; 2012. s. 415
- [19] Chen PS, Peng GS, Li G, Yang S, Wu X, Wang CC, Wilson B, Lu RB, Gean PW, Chuang DM, Hong JS. Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Mol Psychiatry*. 2006 Dec;11(12):1116-25.
- [20] Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR, Rankin MA, Recht J, Sachs GS, Rosenbaum JF, Fava M. Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry*. 2000 Sep;12(3):137-40.
- [21] Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Frare F, Akiskal H. Adjunctive dopamine agonists in treatment-resistant bipolar II depression: an open case series. *Pharmacopsychiatry*. 2001 Jul;34(4):137-41.
- [22] Singh A, Althoff R, Martineau RJ, Jacobson J. Pramipexole, ropinirole, and mania in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*. 2005 Apr;162(4):814-5.
- [23] Sharma V, Smith A. A case of mania following the use of pramipexole. *Am J Psychiatry*. 2007 Feb;164(2):351.
- [24] Ulla M, Thobois S, Lemaire JJ, Schmitt A, Derost P, Broussolle E, Llorca PM, Durif F. Manic behaviour induced by deep-brain stimulation in Parkinson's disease: evidence of substantia nigra implication? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Dec;77(12):1363-6