

Huzursuz Bacak Sendromu Tedavisinde Pramipeksol Kullanımına Bağlı Hipomani

Pramipexole Induced Hypomania In Restless Leg Syndrome
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Başvuru: 05.03.2015
Kabul: 02.06.2015
Yayın: 19.06.2015

Alper Evrensel¹, Mehmet Emin Ceylan¹, Gökçe Cömert¹

¹ Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet

Huzursuz bacak sendromu, nörolojik bir hareket bozukluğudur. Ek psikiyatrik belirtiler, hastalığın sonucu olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca başka patolojilere veya ilaçlara bağlı olarak da meydana gelebilir. Pramipeksol, huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılan bir dopamin agonistidir ve mezokortikolimbik dopaminergik uyarıma bağlı psikotik ve hipomanik belirtilerin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Bu yazıda, literatürde seyrek bahsedilen bir pramipeksol ile bağlı hipomani hastası sunularak tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Huzursuz bacak sendromu, Pramipeksol Hipomani*

Abstract

Restless leg syndrome is a movement disorder. Comorbid psychiatric symptoms may be the result of restless leg syndrome. In addition, its pathologies, or occur as a side effect of its pharmacotherapy. Pramipexole has a dopamine agonist for treating restless leg syndrome. It has induce psychotic and hypomanic symptoms due to mesocorticolimbic dopaminergic stimulation. In this article, hypomania induced by the use of pramipexole which is not observed frequently in the literature will be discussed.

Keywords: *Restless leg syndrome, Pramipexole Hypomania*

Giriş

Huzursuz bacak sendromu, dinlenme ve hareketsiz durumda çoğalan, genellikle bacaklarda görülen rahatsızlık verici bir his ve bacakları oynatma arzusu ile ortaya çıkan nörolojik bir hareket bozukluğudur. Dalgalı seyir gösterir. Hareketle azalır veya kaybolur. Akşam ve gece çoğalır. Demir eksikliğinin, belirtilerin oluşmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yakınmaların özellikle yatarken ortaya çıkması uyku bozukluklarına neden olabilir¹. Dopamin reseptör agonistleri, huzursuz bacak sendromu tedavisinde etkindir. Ancak, bunun yanında dopamin agonistlerinin kullanımı yan etkilere neden olabilir. Dopamin agonistleri huzursuz bacak sendromunda hipomani ve mani gelişimini tetikleyebilir. Benzer şekilde Parkinson hastalığında dopaminergik tedavi sonucunda psikoz görülme sıklığı %40'a ulaşabilmektedir². Pramipeksol bir dopamin reseptör agonistidir. Huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılabilir. Araştırmalar, pramipeksolün belirtilerin gerilemesi ve işlevselliğin iyileşmesi açısından etkili ve güvenilir bir molekül olduğunu göstermektedir¹. Pramipeksol, ayrıca bipolar bozuklukta da kullanım alanına sahiptir. Bipolar bozukluğun depresif dönemlerinde duygudurum düzenleyiciye eklenebilmektedir. Kısa ve uzun vadede etkin ve güvenilir bir ilaç olduğu bildirilmektedir³⁻⁶. Bununla birlikte, literatürde pramipeksol kullanımı sonrası ortaya çıkan psikotik belirti ve mani olguları bulunmaktadır⁷⁻¹¹. Bu makalede, huzursuz bacak sendromu tanımlı bir hastanın tedavisinde pramipeksol kullanımı ile ortaya çıkan hipomani hastası tartışılacaktır.

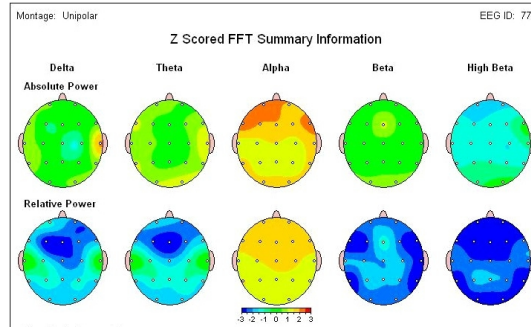
Olgu Sunumu

Hastamız, 35 yaşında, lise mezunu, erkek. 7 yıllık evli ve 1 çocuk babasıdır. 6 kardeşin en küçüğü ve tek yumurta ikiz eşidir. Kliniğe eşi refakatinde ve gönülsüz olarak getirilmiştir. Evliliğinin yolunda gitmediği yönünde

sorunlar dile getirilmiştir. Eşi ile artık anlaşamadığını, boşanıp özgür yaşamak istediğini, eşini artık arzulamadığını, başka kadınları daha çekici bulduğunu, eşinin kendisini çok sıkıp bunalttığını belirtmiştir. Son aylarda sadakat duygusunda azalma, başka bayanlarla ilgilenme, kolayca sevdalanma, cinsel istek artışı, pornografiye ilgi, riske girme, gereksiz ve akılcı olmayan yatırımlar yapma, iflasın eşiğine gelme, çabuk sinirlenme, uyku ve iştah azalması, çevreyi suçlama tarzında davranış değişiklikleri olduğu öğrenilmiştir. Çocuğu ile de eskisi kadar ilgilenmediği, akşam eve geç geldiği, bilgisayar ve cep telefonu ile zaman geçirdiği yönünde bilgiler eşi tarafından verilmiştir. Geçmişte ruhsal rahatsızlık geçirmediği ve bu nedenle psikiyatrik ilaç tedavisi kullanmadığı bilgisi edinilmiştir. Yaklaşık 1 yıldır huzursuz bacak sendromu tanısı ile pramipeksol 0.250 mg/gün kullanmakta olduğu, bu tedavi ile uyku bozukluğu şikâyetlerinin ortadan kalktığı öğrenilmiştir. Huzursuz bacak sendromunun ikizinde ve diğer kardeşlerinde de olduğu, ancak en şiddetli tablonun kendisinde olduğunu ifade etmiştir. Psikiyatrik ve nörolojik açıdan huzursuz bacak sendromu dışında ailevi yüklülük bulunmadığı, premorbidinde içe dönük ve çekingen kişilik özellikleri olduğu öğrenilmiştir.

Olgunun ruhsal muayenesinde şuuru açık, kooperasyonu yeterliydi. Duygulanımı disforik, düşünce akışı hızlıydı. Sosyabilitesi samimi, lakayt ve grandiyözdü. Düşünce içeriği marital sorunlarına yoğunlaşmış, hafif derecede kaotikti ama psikotik tema barındırmıyordu. Kendisine ya da başkasına zarar verme niyeti yoktu. Davranışları ajiteydi ve bitkin görünüyordu. İştahı azalmış, kilo vermiş ve zayıftı. Özbakımı azalmıştı. Mevsime ve sosyal çevreye uyumsuz kıyafet seçimi dikkat çekmekteydi. Uykusu pramipeksol ile rahatlamıştı ancak uyku ihtiyacı azalmıştı. Uyku süresinin kısaldığı, sabah erken saatlerde kendiliğinden uyandığı (terminal insomni) öğrenildi. İlgörüsü yetersizdi. Grandiyöz ve gönülsüz olsa da muayene görüşmesi ve tetkik sürecinde işbirliği içindeydi.

Organik etiolojinin araştırılması için beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kantitatif elektroensefalografi (EEG) (quantitative electroencephalography (QEEG)), tam kan, kan elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serbest T3, serbest T4, TSH, vitamin B12, folik asit tetkikleri istendi. Genel tıbbi ve nörolojik muayenesinde ve tetkiklerinde hastanın mevcut durumunu açıklayacak bir patolojiye rastlanmadı. Beyin MRG normaldi. Kantitatif EEG’de epileptik aktivite saptanmadı. Frontal alfa artışı mevcuttu (Şekil 1).



Şekil 1 : Kantitatif elektroensefalografide (QEEG) frontal alfa artışı.

DSM-5 tanı ölçütlerine göre “duygudurum bozukluğu hipomanik epizod” tanısı kondu. Hastaya, Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPD) (Brief Psychiatric Rating Scale-BPRS), Duygudurum Bozuklukları Ölçeği (DBÖ) (The Mood Disorder Questionnaire-MDQ) ve Young Mania Derecelendirme Ölçeği (The Young Mania Rating Scale-YMRS) uygulandı. BPRS puanı 36, DBÖ puanı 9 idi. YMRS 16 puan olarak saptandı.

Olguya ve eşine mevcut tablonun pramipeksolden kaynaklandığı ifade edildi. Pramipeksol kesildi, valproat 500 mg/gün ve ketiyapin 100 mg/gün önerildi. Ertesi gün yapılan telefon görüşmesinde pramipeksol alınmamasına bağlı olarak tüm gece uyuyamadığı, sedasyon sağlanmasına rağmen uykuya geçemediği, huzursuz bacak belirtilerinin pramipeksol öncesinden daha da şiddetli olduğu, ağrı nedeniyle ayaklarına sürekli masaj yaptığı,

bazen sinirlenerek çevreye tekme attığı öğrenildi. Bunun üzerine pramipeksol yeniden tedaviye eklendi. Huzursuz bacak şikâyetlerini arttırmış olabileceği düşüncesiyle ketiyapin kesildi, yerine klonazepam 1 mg/gün önerildi. Pramipeksolün eklenmesi ile bacak huzursuzluğu giderildi ve uykusu rahatladı. Uyku süresinde artış sağlandı. İki hafta sonra yapılan muayenesinde hipomanik belirtilerde belirgin bir azalma gözlemlendi. BPRS puanı 10, YMRS puanı 4 olarak saptandı. Cinsel isteğinin normalleştiği öğrenildi. İçgörüsünün arttığı değerlendirildi.

Valproat kan düzeyi 22 ug/ml olarak saptandı ve günlük doz 1000 mg/gün'e yükseltildi. Bir kez daha pramipeksol kesme denemesi planlandı. Yine pramipeksol kullanmayınca sabaha kadar uyuyamadığı öğrenildi. Bunun üzerine bir kez daha eklemek zorunda kalındı.

İki hafta sonra yapılan psikiyatrik muayenesinde hipomanik belirtilerin tamamen kaybolduğu, hafif derecede depresif duygudurum ortaya çıktığı gözlemlendi. Hipomanik dönemde yaptıklarına ilişkin pişmanlık ve üzüntü mevcuttu. Realite ile temas halinde olduğu değerlendirildi. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) puanı 16 olarak saptandı. Bir ay sonraki muayenesinde depresif duygudurumun gerilediği ötimik durumda olduğu görüldü. HAM-D puanı 6 olarak belirlendi. Klonazepam kesildi. Tedaviye valproat 1000 mg/gün ve pramipeksol 0.250 mg/gün ile devam edilmesi planlandı. İdame valproat kan düzeyi 45 ug/ml olarak belirlendi. Klinik gözleme göre hipomaninin yatışması nedeniyle valproat kan düzeyi bu noktada sabitlendi. Hasta, huzursuz bacak sendromu belirtilerinin pramipeksol ve valproat kombinasyonu ile çok daha iyi şekilde denetim altına alındığını, uykuya geçişinin sorunsuz olduğunu belirtmiştir. Halihazırda duygudurumu ötimik olarak seyretmektedir. Sosyal, mesleki ve ailevi işlevselliği normaldir.

Tartışma ve Sonuç

Dopamin agonistleri huzursuz bacak sendromunun tedavisinde sık kullanılan ilaç gruplarından biridir. Pramipeksol non-ergo türevi bir dopamin agonistidir. Pramipeksolün mezolimbik alanda yoğun olan D3 reseptörlerine ilgisi, D2 reseptöründen daha fazladır. D3 reseptör alt tiplerine olan affinitesi nedeniyle başka bir non-ergo türevi dopamin agonisti olan ropinirolden ayrılır¹². Depresyonla ilişkili bölgelerde (özellikle limbik sistemde) D3 reseptörlerinin dağılımı fazladır. Pramipeksol maymun çalışmalarında bilateral orbitofrontal korteks, operkulum, talamus, posterior ve anterior singulat korteks ve insulada beyin kan akımını belirgin şekilde azaltmaktadır¹³. Bu bölgelerin duygudurum bozuklukları patofizyolojisinde önemli yeri vardır.

Pramipeksol beyinde dopamin sentezini azaltmaktadır. Ayrıca bir antiapoptotik protein olan bcl-2'nin artışı yoluyla nöron koruyucu etki göstermektedir¹⁴. Bazı çalışmalarda pramipeksol ile birlikte valproat kullanımının bcl-2 üretiminde sinerjik şekilde artmaya sebep olduğu ileri sürülmektedir⁵.

Pramipeksol kullanımına bağlı ve istenmeyen sonuçlar kapsamında ortaya çıkan duygudurum yükselmeleri üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bir duygudurum dengeleyici yanında pramipeksol kullanan bipolar depresyon hastalarının birinde hipomanik kayma olduğu bildirilmiştir⁴. Başka bir çalışmada ise pramipeksol ekleme tedavisi alan 12 bipolar depresyon ve 20 unipolar depresyon hastasından birinde hipomanik kayma tespit edilmiştir³. Bir gözden geçirme yazısında ise pramipeksolle bağlı % 1 oranında maniye, % 5 oranında hipomaniye doğru duygudurum yükselme oranı bildirilmiştir¹⁵. Olanzapine ek olarak pramipeksol kullanımı sırasında gelişen bir akut mani olgusunda olanzapinin koruyucu etkisinin pramipeksol tarafından azaltıldığı belirtilmiştir¹¹. Ülkemizden bir yayında ise pramipeksolle Parkinson hastalığı tedavisi sırasında ortaya çıkan, valproat 500 mg/gün ve aripiprazol 5 mg/gün ile tedavi edilen bir psikotik özellikli mani olgusu bildirilmiştir⁷.

Pramipeksolün bu duygudurum yükselmesi yan etkilerinin yanında bipolar depresyonda ek tedavi seçeneği olarak da etkinlik göstermektedir. Bu alandaki çalışmaların derlendiği bir makalede pramipeksolün tedaviye dirençli bipolar depresyonda kısa ve uzun dönemde etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir⁶.

Literatürde pramipeksolle huzursuz bacak sendromu tedavisi sırasında ortaya çıkan hipomanik/manik belirtilerin tedavisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Benzer şekilde Parkinson hastalığı tedavisinde duygudurum dengeleyicilerden lityumun motor belirtileri kötüleştirebileceği, valproatın ise daha güvenli olduğu belirtilmiştir¹⁶. Bizim hastamız da valproat-pramipeksol kombinasyonundan fayda görmüştür.

Sonuç olarak huzursuz bacak sendromu hastalığı tedavisinde sık kullanılan pramipeksol gibi dopamin agonistleri duygudurum yükselmelerine sebep olabilmektedir. İlaç yan etkisi olarak ortaya çıkan bu psikiyatrik tabloların tedavisi ile ilgili veriler çok net değildir. Valproat uygun bir seçenek gibi görünmektedir. Geniş örneklemler araştırılmaları ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Zhang J, ve ark. Pramipexole for Chinese people with primary restless legs syndrome: a 12-week multicenter, randomized, double-blind study. *Sleep Med.* 2015;16:181-5.
2. Georgiev D, ve ark. Othello syndrome in patients with Parkinson's disease. *Psychiatr Danub.* 2010;22:94-8.
3. Sporn J, ve ark. Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: A retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry.* 2000;12:137-40.
4. Goldberg JF, ve ark. Preliminary randomized, double blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatr.* 2004;161:564-6.
5. Zarate CA, ve ark. Pramipexole for bipolar II depression: A placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry.* 2004;56: 54-60.
6. Dell'Osso B, Ketter TA. Assessing efficacy/effectiveness and safety/tolerability profiles of adjunctive pramipexole in bipolar depression: acute versus long-term data. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28:297-304.
7. Meriç C, ve ark. Mania with psychotic feature induced by the use of pramipexole in Parkinson's disease: a case report. *Turk Psikiyatri Derg.* 2014;25:212-4.
8. Friedman JH. Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16:553-60.
9. Singh A, ve ark. Pramipexole, ropinirole, and mania in Parkinson's disease. *Am J Psychiatr.* 2005;162:814-5.
10. Sharma V, Smith A. A case of mania following the use of pramipexole. *Am J Psychiatr.* 2007;164:351.
11. Bet PM, Franken LG, Klumpers UM. Could pramipexole induce acute mania? A case report. *Bipolar Disord.* 2013;15:446-8.
12. Hubble JP. Pre-clinical studies of pramipexole: clinical relevance. *Eur J Neurology.* 2000;7:15-20.
13. Black KJ, ve ark. A possible substrate for dopamine-related changes in mood and behavior: Prefrontal and limbic effects of a D3-preferring dopamine agonist. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99:17113-8.
14. Carvey PM, ve ark. Neuroprotective effects of D3 dopamine receptor agonists. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001;7:213-23.
15. Aiken CB. Pramipexole in psychiatry: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1230-6.
16. Engmann B. Bipolar affective disorder and Parkinson's disease. *Case Report. Case Rep Med.* 2011;2011:154165.