

Sulpiridin Yan Etki Profili: Klorpromazinle Karşılaştırmalı Bir Çalışma

Özcan UZUN, Aytekin ÖZŞAHİN, Fuat ÖZGEN, Salih BATTAL

ÖZET

Sulpirid atipik bir antipsikotik olup son yıllarda farmakolojik seçiciliği, zayıf kateleptik etkisi ve düşük oranda ekstrapiramidal yan etki oluşturması ile dikkat çekmiştir. Bu çalışmada şizofreni hastalarında sulpiridin yan etkilerinin saptanması ve klorpromazinle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Olgulara sabit dozda sulpirid (800 mg/gün) ve klorpromazin (400 mg/gün) uygulanmıştır. Yan etkiler UKU Yan Etki Skalası, vital bulgular ve rutin biyokimyasal incelemelerle takip edilmiştir. Her iki ilacın yan etki sıklığı ve çeşitliliği benzer olarak kaydedilmiştir. Sulpirid alan olgularda daha düşük oranda ekstrapiramidal yan etki meydana gelirken, uyku süresinde azalma ve anksiyeteye daha sıklıkla rastlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Sulpirid, yan etki, klorpromazin

Düşünen Adam; 1997, 10 (4): 14-17

SUMMARY

Sulpiride is an atypical antipsychotic drug, which in recent years has received much attention due to its pharmacological selectivity, weak cataleptic effect, and a claimed low liability to induce extrapyramidal side-effects. This at study, side effects of sulpiride in the treatment of schizophrenia was compared with that of chlorpromazine as standard drug. Schizophrenic patients were treated with fixed doses of sulpiride (800 mg/day) or chlorpromazine (400 mg/day). Side effects as rated according to the UKU Side Effects Scale, vital signs follow-up and biochemical analysis were present in the patients. The variety and frequency of side effects appeared to be similar in both drugs. Sulpiride had a tendency to produce fewer extrapyramidal side effects. Insomnia and anxiety in the sulpiride groups was more frequent.

Key words: Sulpiride, side effect, chlorpromazine

GİRİŞ

Antipsikotik uygulamalarında yan etkiler önemli sorunlara yol açmaktadır. kullanılan ilaçlar akatizi, parkinsonizm, tardiv diskinezi ve nöroleptik malign sendrom gibi önemli klinik tabloların ortaya çıkmasına ve tedaviye uyumun bozulmasına neden olabilmektedirler⁽³⁾.

Araştırmalarda, tedaviyi yarıda bırakan olguların % 50'sinden yan etkilerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Tedavide uyumsuzluğa yolaçan yan etkilerin başında da parkinsonizm, akatizi, distoni ve sedasyonun geldiği saptanmıştır^(6,15,17).

İstenmeyen bu olumsuz etkiler nedeniyle, en az klasik nöroleptikler kadar etkin, ancak yan etkileri

az olan antipsikotiklerin araştırılması gündeme gelmiş ve atipik antipsikotikler bulunmuştur.

Sulpirid benzamid grubu atipik bir antipsikotiktir. Etkinliğini seçici olarak dopamin D2 reseptörlerini bloke ederek göstermektedir. Çalışmalarda şizofrenin pozitif ve negatif bulguları üzerinde klasik nöroleptikler kadar etkin olduğu gösterilmiştir (4,9,10,11,13).

Mauri ve ark. sulpirid kullanımı ile oluşan yan etkilerin sıklığının klasik antipsikotiklere göre daha az olduğunu ve yan etki şiddetinin daha hafif bulunduğunu bildirmişlerdir (8). Ayrıca, klasik antipsikotiklere göre, sulpiridin ekstrapiramidal yan etki (EPS) oluşturma potansiyelinin daha düşük olduğu ve sedasyona yol açmadığı saptanmıştır. Bunların yanında, bütün dopamin D2 antagonistleri gibi prolaktin salınımını stimüle ederek galaktoreye neden olduğu rapor edilmiştir (14,16).

Ülkemizde geçen yıllarda kullanıma giren sulpirid ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda bulunmaktadır. Çalışmada sulpirid ve klorpromazinin yan etkilerinin saptanması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, GATA Psikiyatri Kliniğinde yatırılan, DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısını karşılayan toplam 35 olgu ile onayları alınarak gerçekleştirilmiştir.

Olgularda, DSM-IV ölçütlerine göre şizofreni tanısını karşılaması, akut psikotik atak içinde olmaması, organik bir bozukluğun ve alkol veya madde kötü kullanımının bulunmaması koşulları aranmıştır.

Veri toplama araçları olarak UKU Yan Etki İzleme Ölçeği kullanılmıştır (12). Ayrıca vital bulgu (kalp atım hızı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) yapılmıştır. Uygulamada çalışma ölçütlerine uyan olgulara önce (oral ilaç alımı olanlarda 7-10 gün, depo preparat kullananlarda 30 gün) ilaç tatili yapılmıştır. Olguların 18'ine sulpirid, 17'sine klorpromazin uygulanmıştır. Sulpirid veya klorpromazin alacak hastaların seçimi rastgele yapılmıştır. Sulpirid 800 mg/gün oral ve klorpromazin 40 mg/gün oral verilmiştir. Olgular 6 hafta süreyle izlenmiştir. UKU ve vital

ölçüm sonuçları tedavi öncesi (H0), 1. (H1), 2. (H2), 3. (H3), 4. (H4) ve 6 (H6) haftalarda kaydedilmiştir. Biyokimyasal incelemeler ise H0 ve H6'larda yapılmıştır. Sonuçlar SPSS programında yüzde, sıklık, ortalama, Mann-Whitney U ve Wilcoxon istatistiksel testleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Sulpirid alan olguların tamamı çalışmayı tamamlarken, klorpromazin grubundan 2 olgu sedasyon, 3 olgu da protokole uymadıklarından çalışma dışında kalmıştır. Çalışmayı tamamlayan 30 olgu ile ilgili veriler değerlendirmeye alınmıştır.

Sulpirid grubunun yaş ortalaması 31.28±8.19 (21-45) yıl, klorpromazin kullananların ise yaş ortalaması 30.24±9.20 (22-45) yıl olarak bulunmuştur. UKU Yan etki İzleme Ölçeğine göre sulpirid uygulanan olgularda en sık kaydedilen yan etkiler uyku süresinde azalma (% 44.4), anksiyete (% 33.4), baş dönmesi (% 16.7), tremor (% 11.1), akatizi (% 11.1), ağız kuruluğu (% 11.1) ve galaktore (% 11.1) olarak saptanmıştır. Klorpromazin grubunda ise sedasyon (% 66.7), uyku süresinde artma (% 58.4), ağız kuruluğu (% 50.0), çarpıntı (% 33.4), hipotansiyon (% 33.4), bulanık görme (% 16.7) ve konstipasyon (% 16.7) şeklinde bulunmuştur.

Sulpirid olgularında bradikarid veya taşikardiye rastlanmazken, klorpromazin alanlarda % 16.7 oranında taşikardi gelişmiştir. Grupların rutin biyokimyasal incelemelerinde (tam kan sayımı, karaciğer, böbrek fonksiyonları) meydana gelen değişmelerin normal sınırlar içinde olduğu gözlenmiştir. Tedavi grupları arasında anlamlı bulunan yan etkiler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların sosyodemografik özellikleri

	Sulpirid ortalama±s. n (%)	Klorpromazin ortalama±s. n (%)
Yaş (yıl)	31.28±8.19 n (%)	30.24±9.20 n (%)
Cinsiyet		
kadın	12 (66.7)	7 (58.3)
erkek	6 (33.3)	5 (41.7)
Medeni durum		
bekar	11 (63.7)	9 (75)
evli	7 (36.3)	3 (25)
Toplam	18 (100)	12 (100)

Tablo 2. Tedavi grupları arasında anlamlı bulunan yan etkiler

Yan etkiler	1. hafta		2. hafta		3. hafta		4. hafta	
	Sulpirid %	Klorpromazin %	Sulpirid %	Klorpromazin %	Sulpirid %	Klorpromazin %	Sulpirid %	Klorpromazin %
Sedasyon	5.6	50.0*	11.1	66.7*	5.6	50.0*	0	33.4*
Ağız kuruluğu	11.1	50.0*	11.1	41.7*	5.5	41.7*	-	-
Uyku sü. artma	5.6	58.4*	11.1	58.4*	11.1	41.7*	-	-
Uyku sü. azalma	-	-	44.4*	8.3	-	-	-	-
Hipotansiyon	-	-	5.6	33.4*	-	-	-	-
Çarpıntı	-	-	5.6	33.4*	-	-	-	-

*p<0.05

Tablo 2'ye göre, iki grup arasında sedasyon, ağız kuruluğu, uyku süresi, çarpıntı ve hipotansiyon anlamlı yan etkiler olarak bulunmuştur (p<0.05). Anlamlı bulunan yan etkilerin özellikle 2 haftada yoğunlaştığı, 6. haftada ise gruplar arasında yan etki yönünden anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Sulpirid etkinliğini seçici olarak dopamin D2 reseptörlerini bloke ederek göstermektedir. Ayrıca D3 ve D4 reseptörlerini bloke eder. Ancak D1, adrenerjik, kolinerjik, GABA'erjik, histaminerjik ve serotoninerjik reseptörler üzerinde belirgin etkisi bulunmamaktadır. İlacın etkinliğini ve yan etki profilini bu reseptör ilişkileri belirlemektedir (2). Atipik bir antipsikotik olan sulpiridin etkinliğinin klasik nöroleptiklere eşit olduğu bulunmuştur (1,9,16).

Çalışmalarda EPS, otonomik, kardiyovasküler yan etkilerinin düşük oranda meydana geldiği ve sedasyona yol açmadığı, en sık görülen yan etkilerinin uyku süresinde azalma, tremor, ağız kuruluğu ve anksiyete olduğu rapor edilmektedir (4,8,16). Bu araştırmada sulpiride bağlı kaydedilen en sık yan etkiler uyku süresinde azalma (% 44.4), anksiyete (% 33.4) ve baş dönmesi (% 16.7) olarak saptanmıştır. Klorpromazin grubunda ise sedasyon (% 66.7), uyku süresinde artma (% 58.4), ağız kuruluğu (% 50.0), çarpıntı (% 33.4), hipotansiyon (% 33.4), bulanık görme (% 16.7) ve konstipasyon (% 16.7) oranında kaydedilmiştir.

Olgularda sulpirid uyku süresinde azalmaya yol açarken klorpromazinin artışa neden olduğu bulunmuştur (p<0.05). Araştırmacılar Alfredsson ve ark. da sulpirid kullananlarda uyku süresinde azal-

mayı en sık yan etki olarak saptarken, Harnryd ve ark. sulpirid kullananlarda % 28, klorpromazin alanlarda ise % 18 oranında kaydettiğini ve ilk iki haftada sulpiride benzodiazepin eklemek zorunda kaldığını bildirmişlerdir (1,4). Toru ve ark. ise sulpirid kullananlarda uyku süresinde azalmayı (% 34.2 oranında kaydetmiştir (14).

Çalışmada klorpromazinin sulpiride göre belirgin derecede sedasyona yol açtığı (p<0.05), sulpirid uygulanan olguların ise anksiyete düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir (p>0.05). Bu sonuç, sulpiridin düşük sedatif etkisi olduğu görüşü ile de uyumlu bulunmuştur (14,16).

Ağız kuruluğu sulpirid alanlarda % 11.1, klorpromazin uygulananlarda % 41.7 olarak saptanmıştır (p<0.05). Harnryd ve ark. sulpirid alanlarda ağız kuruluğunu % 12, Toru ve ark. ise % 5.4 oranında kaydetmişlerdir (4,14).

Toru ve ark. çalışmalarında hipotansiyonu sulpirid alanlarda % 5.4, klorpromazin alanlarda % 17.4 olarak bulduklarını, olgularda çarpıntı kaydetmediklerini bildirmişlerdir (14). Bu araştırmada hipotansiyon ve çarpıntı sulpirid grubunda % 5.6, klorpromazin alanlarda ise % 33.4 olarak kaydedilmiştir. Ayrıca, hipotansiyon ve çarpıntı yönünden gruplar arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Literatürde sulpiride bağlı gelişen EPS oranının düşük olduğu (5), 2851 olgudan 366'sinde (% 12.8) izlendiği, bunun da özellikle tremor ve rijidite şeklinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (16). Araştırmacılar Harnryd ve ark. EPS oranını sulpirid alanlarda % 14, klorpromazin alanlarda % 18, Toru ve ark. sulpirid alanlarda % 3, klorpromazin alan-

larda % 9 olarak saptadıklarını, ancak ilaç grupları arasındaki farkı anlamsız bulduklarını bildirmişlerdir (4,14).

Bu çalışmada EPS oranı sulpirid grubunda % 11.5, klorpromazin grubunda % 16.7 olarak bulunmuştur. EPS semptomları tremor ve akatizi şeklinde olmuştur. Rijiditeye ise rastlanmamıştır. EPS yönünden iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.5$).

Sulpirid uygulanan iki olguda (% 11.1) galaktore meydana gelmiştir. Klorpromazin grubunda bu yan etkiye rastlanmamıştır. Araştırmalarda sulpiridin neden olduğu galaktore % 2-10 olarak bildirilmektedir (16). Sulpirid alanlarda Harnryd ve ark. % 16 oranında galaktore kaydettiklerini, klorpromazin uygulanan olgularda ise rastlamadıklarını belirtmişlerdir (4). Liu ve Lung sulpirid kullanan olgularda haloperidol ve remoxiprid alanlara göre daha yüksek oranda prolaktin düzeyinde artış meydana geldiğini ve buna bağlı olarak da galaktore saptadıklarını rapor etmişlerdir (7).

UKU Yan Etki İzleme Ölçeği, vital ölçümler ve biyokimyasal incelemeler ile kontrol edilen diğer yan etkiler tedavi gruplarında düşük oranlarda saptanmış olup aralarındaki farklar önemli görülmemiştir ($p>0.05$).

Sonuç olarak, sulpirid özellikle ekstrapiramidal yan etkiler yönünden güvenli bir antipsikotiktir. Ancak sedatif etkisinin düşük olduğu ve bazı olgularda uyku azalmaya yol açabileceği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Alfredsson G, Harnryd C, Wiesel FA: Effects of sulpiride and chlorpromazine on depressive symptoms in schizophrenic patients-relationship to drug concentrations. *Psychopharmacol* 84:237-41, 1984.
2. Caley CF, Weber SS: Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. *Ann Pharmacother* 2:237-41, 1984.
3. Ceylan ME: Biyolojik Psikiyatri. 1. Cilt. Şizofreni. İstanbul, 1993.
4. Harnryd C, Bjerkenstedt L, Björk K, et al: Clinical evaluation of sulpiride in schizophrenic patients: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Acta Psychiatr Scand* 311(Suppl):7-30, 1991.
5. Jalenques I: Pharmacological approach to negative symptoms in schizophrenia. *Encephale* 3:35-40, 1995.
6. Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, et al: The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 158:503-10, 1991.
7. Liu KL, Lung FW: Difference in prolactin response of schizophrenic patients to equivalent doses of haloperidol, remoxipride and sulpiride. *Kao Hsiung I, Hsueh Ko Hsueh, Tsa Chih* 12:685-90, 1996.
8. Mauri MC, Bravin S, Bitetto A, et al: A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. *Drug Saf* 5:288-98, 1996.
9. Petit M, Gallant DM, Roniger JJ: Sulpiride: evaluation of antipsychotic activity in schizophrenic patients. *Dis Nerv Syst* 38:569-71, 1977.
10. Petit M, Zann M, Lesieur P: The effect of sulpiride on negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 150:270-71, 1987.
11. Rau RVA, Bailey J, Bishop M, et al: A clinical and pharmacodynamic evaluation of sulpiride. *Psychopharmacol* 73:77-80, 1981.
12. Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations (UKU). The UKU Side Effect Rating Scale, English Version. Hillerød, Denmark, 1986.
13. Soni SD, Mallik A, Schiff AA: Sulpiride in negative schizophrenia: a placebo-controlled double-blind assessment. *Human Psychopharmacol* 5:233-38, 1990.
14. Toru M, Shimazono Y, Miyasaka M, et al: A double-blind comparison of sulpiride with chlorpromazine in chronic schizophrenia. *J Clin Pharmacology* 12:221-29, 1972.
15. Van Puten T: Drug refusal in schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 29:110-12, 1978.
16. Wagstaff AJ, Fitton A, Benfield P: Sulpiride, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in schizophrenia. *CNS Drugs* 4:313-33, 1994.
17. Wieden BJ, Shaw E, Mann JJ: Causes of neuroleptic non-compliance. *Psychiatr Ann* 16:571-57, 1986.