



Ketiapin Kullanımı Sırasında Ortaya Çıkan Sinüs Taşikardisi: Üç Olgu Sunumu*

Çiçek Hocaoglu¹, Haluk Hıdıroğlu², Gökhan Kandemir³

ÖZET:

Ketiapin kullanımı sırasında ortaya çıkan sinüs taşikardisi: Üç olgu sunumu

Ketiapin, yapısı klozapine benzeyen ve çok sayıda reseptörün antagonisti olan dibenzodiazepin türevi bir atipik antipsikotiktir. Şizofreninin uzun dönem tedavisi ve akut alevlenmelerin tedavisinde ketiapi'nin plaseboya göre etkinliği randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Ketiapin, diğer antipsikotik tedavilere göre genellikle iyi tolere edilmesine rağmen, sedasyon, ortostatik hipotansiyon, antikolinergik ve metabolik yan etkileri içermektedir. Bu yazıda, ketiapin kullanımı sırasında sinüs taşikardisi ortaya çıkan 3 olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Ketiapin, sinüs taşikardisi, ortostatik hipotansiyon

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:55-58

ABSTRACT:

Sinus tachycardia during quetiapine therapy: Three case reports

Quetiapine, a dibenzothiazepine derivative, is an atypical antipsychotic, multireceptor antagonist that has a preclinical profile similar to clozapine. Randomized studies have demonstrated the efficacy of quetiapine relative to placebo in the treatment of acute relapse and the long-term management of schizophrenia. Quetiapine is generally well tolerated relative to other antipsychotic medications, although sedation, orthostatic hypotension, anticholinergic and metabolic side effects were reported. Three patients who developed sinus tachycardia during quetiapine therapy are presented in this case report.

Key words: Quetiapine, sinus tachycardia, orthostatic hypotension

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:55-58

* Bu çalışma 1-5 Kasım 2006 tarihleri arasında İstanbul'da düzenlenen 42. Ulusal Psikiyatri Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

¹Yrd. Doç. Dr., ²Arş. Görv. Dr., ³Uzm. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Trabzon-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Çiçek Hocaoglu, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, 61080, Trabzon-Türkiye

Telefon / Phone: +90-462-377-5393

Elektronik posta adresi / E-mail address: chocaoglu@superonline.com, cicekh@meds.ktu.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 6 Nisan 2007 / April 6, 2007

Bağınıt beyanı:

Ç.H.; H.H. ve G.K.: yok.

Declaration of interest:

Ç.H.; H.H. and G.K.: none.

GİRİŞ

Ketiapin, şizofreni ve bipolar bozukluk ile ilişkili birçok belirtinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş dibenzodiazepin türevi bir ilaçtır. Beyinde serotonin (5HT_{1A} ve 5HT₂), dopamin (D₁ ve D₂), histamin (H₁) ve adrenerjik (α₁ ve α₂) reseptörlere antagonistik etkilidir (1,2,3). Bipolar I Bozukluk ve şizofreni tedavisindeki klinik olarak etkili dozu 400-800 mg/gün olmakla birlikte, şiddetli olgularda daha yüksek dozlarda kullanılması gerekebilir. Klinik veriler, ketiapin ile ekstrapiramidal semptom (EPS) meydana gelme oranının doz aralığı boyunca plasebo ile benzer düzeyde olduğunu ve prolaktin düzeylerinde yükselme meydana gelmediğini göstermektedir. Ketiapin'in atipikliğinin D₂ reseptörlerine geçici olarak bağlanabilme yetisi ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür. Klozapin gibi ketiapi'nin de 5 HT_{2A} reseptörlerine afinitesi D₂ reseptörlerine göre daha yüksektir. Ketiapin'in D₂ reseptörlerine düşük oranda ve geçici olarak bağlanabilmesi, bu ilacın

EPS riskinin çok düşük olmasını açıklayabilir (4-7). Antipsikotik etkiler ise hızlı, ancak geçici bağlanma sayesinde ortaya çıkmaktadır. Ketiapinin α₁ ve H₁ reseptör afinitesi, D₂ reseptör afinitesinden daha yüksektir. Bu nedenle ketiapin kullanan hastalar ortostatik hipotansiyon ve geçici sedasyon oluşma riski altında olabilirler. Klinik uygulamada, sedasyon riski ortostatik hipotansiyondan daha yüksek gibi görünmektedir (8-11). Antipsikotikler psikotik bozuklukların tedavisinde ve hastaların yaşam kalitesinde belirgin iyileşmeye yol açmakla birlikte, önemli yan etkilere de sahiptir. Ketiapin ile en sık gözlenen yan etkiler uykuya eğilim, sersemlik, ağız kuruluğu, kabızlık, SGPT artışı, dispepsi, kilo alımı olarak bildirilmektedir (4,5). Antipsikotiklerin kullanımı sırasında sık olmamakla birlikte ciddi kardiyak etkiler ortaya çıktığı bildirilmiştir (3,4). Örneğin, klozapin kullanımı sırasında miyokardit ve kardiyomiyopati görülebileceği, ziprasidon kullanımının QTc uzaması riski ile ilişkili olabileceğine dikkat çekilmektedir. Bu çalışmada, kliniğimizde yatarak tedavi gö-

ren ve ketiafin kullanımı sırasında sık görülen yan etkilerden biri olmayan sinüs taşikardisi olan 3 olgu sunulmuştur.

Olgu 1

29 yaşında, bekar, üniversite terk, işsiz erkek hasta polikliniğimize başvurdu. Son 3-4 aydır evden çıkmak istememe, insanlardan uzaklaşma, şüphecilik, sinirlilik, alınganlık, uykusuzluk yakınmaları nedeni ile ailesinin ikna etmesi ile psikiyatri polikliniğine getirilen hastanın, ilk yakınmalarının yaklaşık 6 yıl önce üniversitede okuduğu sırada başladığı, okuluna devam edemediği ve değişik sağlık kurumlarına benzer yakınmalar ile başvurduğu, düzensiz ilaç kullanımlarının olduğu öğrenildi. Son 3-4 aydır herhangi bir ilaç tedavisi almayan hasta yapılan yapılandırılmış görüşmeler sonucunda paranoid tip şizofreni tanısı ile kliniğimize ilk kez kabul edildi. Fizik muayene, rutin biyokimya, tiroid fonksiyon testleri ve elektrokardiyografi (EKG) tetkikleri normal olarak değerlendirilen hastaya kliniğe yatışını takiben günlük bölünmüş dozlar şeklinde olmak üzere 1.gün 50 mg, 2.gün 100 mg, 3.gün 200 mg, 4.gün 300 mg ketiafin başlanarak dozu kademeli bir şekilde 7.gün 600 mg/gün olarak düzenlendi. Hastanın tedavisinin 7. gününden itibaren, özellikle ilaç alımını takiben ilk saatlerde daha belirgin olmak üzere, kan basıncı yüksekliği (180/100 mmHg) ve nabız sayısı yüksekliği (140/ dk) izlendi. Daha önce herhangi bir kardiyolojik sorunu olmayan hastanın, gün içinde farklı zamanlarda ve konumlardaki ölçümlerde de kan basıncı yüksekliği ile nabız sayısı yüksekliği tedavinin 12. gününe kadar devam etti. Bu dönem içinde, hastanın 'çarpıntısının' olduğunu belirterek odasındaki yatağında yatmayı tercih ettiği, klinik içindeki etkinliklere katılmadığı izlendi. Kardiyoloji konsültasyonu sonucu sinüs taşikardisi ile ilaç dozu kademeli bir şekilde azaltılarak, 3 gün içinde 300mg/ gün olarak yeniden düzenlenen hastanın sinüs taşikardisinde belirgin düzelme oldu ve tedavinin ilerleyen döneminde kan basıncı ile nabız sayısının normal değerlerde olduğu izlendi.

Olgu 2

22 yaşında, bekar, ilkokul mezunu, işsiz, erkek hasta, son 6 aydır halsizlik, kulağına sesler gelmesi, sinirlilik, iştahtsızlık, yemek yememe, uykusuzluk yakınmaları ile ya-

kınları eşliğinde psikiyatri polikliniğine geldi. İlk yakınmaları 5 yıl önce başlayan ve çeşitli hastanelerde yatarak tedavi görme öyküsü ve düzensiz ilaç kullanımı (olanzapin, klopazapin, risperidon) olan hastanın 2 yıl önce de benzer yakınmalar ile psikiyatri polikliniğimize başvurduğu, 1 ay süre ile paranoid tip şizofreni tanısı ile kliniğimizde yatarak tedavi gördüğü öğrenildi. Taburcu sonrası ilaçlarını bir süre düzenli kullanan hasta, kilo aldıracağı düşüncesi ile ilaçlarını (olanzapin 20mg/gün) bırakmış ve kontrollerine gelmemiş. 2. kez kliniğimize kabul edilen hastanın fizik muayene, rutin biyokimya, tiroid fonksiyon testleri ve elektrokardiyografi (EKG) tetkikleri normal olarak değerlendirildi. Hastaya kliniğe yatışını takiben, günlük bölünmüş dozlar şeklinde olmak üzere, 1.gün 50 mg, 2.gün 100 mg, 3.gün 200 mg, 4.gün 300 mg ketiafin başlanarak dozu kademeli bir şekilde 7.gün 600mg/gün ve 12.gün 900 mg/gün'e çıkıldı. Hastada tedavinin 12. gününden itibaren, özellikle ilacın alındığı ilk saatler içinde, kan basıncı yüksekliği (140/90mmHg) ve nabız sayısı yüksekliği (124/dk) gözlemlendi. Daha önce herhangi bir kardiyolojik sorunu olmayan, ketiafin dışında farklı bir ilaç alımı olmayan hasta, kardiyoloji uzmanının önerileri üzerine günlük EKG kontrolleri ile izlendi. Tedavinin 19. gününden itibaren kan basıncı ve nabız sayısı değerlerinde normal bulgular elde edilmesi nedeni ile tedavi dozlarında değişiklik yapılmadı.

Olgu 3

21 yaşında, bekar, lise mezunu, işsiz erkek hasta, son 2 yıldır davranış değişiklikleri, arkadaşlarından uzaklaşma, ders başarısında düşme, ailesi ile sık sık sorunlar yaşama, evden kaçma, sinirlilik yakınmaları ve başvurudan 2 gün öncesinde daha önce devam ettiği dershanenin camlarını kırması nedeni ile polis eşliğinde psikiyatri polikliniğine getirildi. Görüşme sırasında daha önce devam ettiği dershanenede görev yapan bir öğretmenin kendisine 'farklı mesajlar' verdiğini, kendisi ile uğraştığını o nedenle camları kırdığını ifade etti. Hastanın babası ise; son 2 yıldır hastanın sık sık iş değiştirdiğini, şüphecilik nedeni ile kimseye güvenemediğini, dershaneden tanıdığı öğretmenini sık sık izlediğini, evine kadar gittiğini ve ilgili öğretmenin kendisinden şikayetçi olduğunu bildirdi. Son 1 yıldır farklı sağlık kurumlarında düzensiz olarak atipik antipsikotik ve antidepresan ilaç tedavileri aldığı öğrenilen ve son 2 aydır herhangi bir ilaç kullanmayan hasta BTA

Psikotik Bozukluk tanısı ile kliniğimize ilk kez kabul edildi. Fizik muayene, rutin biyokimya, tiroid fonksiyon testleri ve elektrokardiyografi (EKG) tetkikleri normal olarak değerlendirildi. Hastaya, kliniğe yatışını takiben, günlük bölünmüş dozlar şeklinde olmak üzere, 1. gün 50 mg, 2. gün 100 mg, 3. gün 200 mg, 4. gün 300 mg ketiapin başlanarak, dozu kademeli bir şekilde 7. gün 600 mg/gün olarak düzenlendi. Ketiapin dozu 600 mg/gün olarak verildiğinde, özellikle ilaç alımını izleyen ilk saatlerde belirgin olmak üzere nabız sayısı (112/dk) ve tansiyon yüksekliği (140/80 mmHg) saptandı. Hastanın bu dönemlerde belirgin şekilde özellikle ense bölgesine lokalize baş ağrısı, mide bulantısı yakınmaları ortaya çıktı. Gerekli tetkik ve kontrolleri sonucu taşikardisi ve tansiyon yüksekliği 10. günde de devam eden, kliniğe yatışını takiben klinik koşullarına uyumda zorlanan, zaman zaman klinik içinde şiddet içeren davranışlar sergileyen, oral ilaç alımını reddeden ve saldırgan davranışlarının kontrolünde zorlanan hastanın mevcut tedavisi, ketiapin dozu düşürülmesi yerine; hastanın klinik belirtileri de göz önünde bulundurularak parenteral formu olan başka bir antipsikotik ile değiştirildi.

TARTIŞMA

Nörobiyolojinin giderek daha fazla anlaşılması şizofreninin patofizyolojisinin de anlaşılmasında büyük ilerlemelere neden olmuştur. Bu gelişmeler, daha az yan etkilere ve daha fazla terapötik etkinliğe sahip yeni nesil antipsikotiklerin geliştirilmesine yol açmıştır. Ketiapin; ekstrapiramidal semptomlara yol açmayan, plazma prolaktinini yükseltmemesi ve antikolinerjik yan etkilere yol açmaması nedeniyle önemli bir atipik antipsikotik ilaçtır. Ortostatik hipotansiyona ve senkopa neden olmaması için, tedaviye düşük dozlarda başlanması ve dört gün içinde etkili doza (300-450mg/gün) ulaşılması önerilmektedir (11). Klinik yanıt ve hastanın toleransına bağlı olarak etkili yüksek dozun günlük 500 ile 750 mg arasında olabileceği, maksimum 800mg/gün dozuna minimum 2 gün aralıklarla ulaşılmasının doğru olacağı ifade edilmektedir (11). Olgu sunumlarında da benzer şekilde ketiapin'e ait tedavi dozları kademeli bir şekilde arttırılmıştır. Antipsikotiklerin kullanımı sırasında, sık olmamakla birlikte ciddi kardiyak etkilenebilir bildirilmiştir (3,5). Ketiapin'in yüksek doz alımında QTc aralığında uzama ve taşikardi görüldüğünü bildiren olgu çalışmaları mevcuttur (2,8,9). Sırt üstü yatar

pozisyonda, klinik olarak anlam ifade etmeyen, nabız hızında dakikada 3.3 ile 4.9 atım artışı ile beraber kalp hızında küçük artışlar gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, sinüs taşikardisinin ketiapin'in α 1-adrenerjik reseptör afinitesine bağlı olarak gelişen ortostatik hipotansiyon sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Benzer şekilde konvansiyonel antipsikotiklerden olan klorpromazin tedavisi sırasında ortostatik hipotansiyon ve taşikardi gözlemlendiği eklenmiştir. Ancak ketiapin kullanan hastalarda tansiyon değişikliği olmaksızın taşikardi gözlemlendiği de bildirilmiş ve bu durum ketiapin'in yüksek dozlarda muskarinik reseptör antagonizması sonucu antikolinerjik etkisi ile açıklanmıştır. Özellikle yüksek dozlarda (≥ 900 mg) ketiapin'in, QTc aralığında uzama ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olsa da, bu konu çok açık değildir (2,8,9). Bu yazımızda, daha önce herhangi bir kardiyolojik sorunu olmayan ve ketiapin kullanımı sırasında sinüs taşikardisi olan olgular sunulmuştur. Özellikle 600mg/gün ve üstü dozlara çıkıldığında, ilaç alımını takiben ilk saatlerde ortaya çıkan bu durum, hastaların tedavilerini ve günlük yaşamlarını olumsuz olarak etkilemiştir. Bu nedenle, düzenli olarak nabız sayısı, kan basıncı ölçümleri, EKG ve kardiyolojik konsültasyonları ile olgular izlenmiştir. 1.olguda belirtildiği gibi, ilaç dozunun düşürülmesi ile ortadan kalkmış olması, sinüs taşikardisinin doza bağlı olarak olabileceği sonucu ile uyumlu görülmektedir. Ancak 2.olguda tedavi dozlarındaki artış ile birlikte görülen sinüs taşikardisinin, doz düşürülmediği halde bir süre sonra ortadan kalkmış olması dikkat çekicidir. Çalışmada dikkat çekici bir diğer nokta ise, her üç olgunun da genç ve erkek hastalar olmasıdır. Konu ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; yan etkiler açısından daha çok yaşlı hastalar üzerinde durulduğu, bu nedenle özellikle ilaç başlangıç dozlarının erişkinlerden daha düşük ve doz artışının yavaş bir şekilde yapılmasının gerektiği vurgulanmaktadır (5,6,10). Cinsiyetler açısından herhangi bir fark olup olmadığına ilişkin net bir veriye ulaşılamamıştır. Antipsikotik ilaçların sık görülen yan etkileri hekimler tarafından iyi bilinmektedir. Ancak antipsikotiklerin kullanımı sırasında nadir görülen ciddi kardiyak etkilenebilir çoğu zaman hekimler tarafından iyi bilinmemekte ve tanınmamaktadır. Bu nedenle hastaların antipsikotik ilaçlarla tedavileri sırasında ortaya çıkabilecek kardiyak etkilerin tanınması, riskli bireylerin belirlenmesi ve olası olumsuz sonuçların önlenmesi için önemlidir. Olgu sunumlarında belirtildiği gibi tedavi sırasında nadir de olsa benzer yan etkilerin gözlenebileceği anımsanmalıdır.

Kaynaklar:

1. Hustey F. Acute Quetiapine Poisoning. J Emerg Med 1999; 17: 995-997
2. Balit RC, Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. Quetiapine Poisoning: A case Series. Ann Emerg Med 2003;42: 752-758
3. İlhan A, Özcan ME, Tuncer C, Kalı S, Boztepe AV, Pekdemir H. Antipsikotik kullanımının ventriküler repolarizasyon parametreleri üzerine etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology 1999; 9:112-117
4. Memik NÇ, Tural Ü, Önder ME. Ketiapin ile ilişkili olan sinüs taşikardisi Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi 2003; 11:235-239
5. Saka MC, Can S, Özgüven HD, Atbaşoğlu EC. Antipsikotik İlaçların Yan Etkileri Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri 2005; 1: 58-66
6. Miodownik C, Lerner V. Quetiapine: efficacy, tolerability and safety in schizophrenia. Expert Rev Neurother 2006; 6: 983-992
7. Farah A. What is an atypical antipsychotic? Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2005; 7: 268-274
8. Pollack PT, Zbuk K. Quetiapine Fumarate overdose: Clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 92-97
9. Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. QT interval prolongation associated with quetiapine overdose. Psychosomatics 2000; 41:63-65
10. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotics drugs. Drug Saf 2000; 23: 215-228
11. Dev V, Raniwalla J. Quetiapine: a review of its safety in the management of schizophrenia. Drug Saf 2000; 23: 295-307