

Klozapin ve Olanzapin ile İlişkili Atriyal Fibrilasyon: Olgu Sunumu



Dr. Birmay ÇAM¹, Dr. Leyla GÜLSEREN², Dr. Levent METE², Dr. Şeref GÜLSEREN²

ÖZET

Amaç: Antipsikotik ilaçlara bağlı atriyal fibrilasyon çok nadir ancak ciddi ve ölümcül olabilen bir yan etkidir. Bu yazıda klozapin ve olanzapin alımı sonrası atriyal fibrilasyon gelişen bir olgu sunulmuştur.

Olgu: On yıldır şizofreni tanısıyla izlenen, ek organik hastalığı olmayan 49 yaşında kadın hasta dirençli şizofreni tanısıyla yatırıldı. Hastaya klozapin 12,5 mg/gün başlanarak doz kademeli yükseltildi. Klozapin 100 mg/gün alırken (tedavinin 25. gününde) atriyal fibrilasyon gelişince bir hafta süreyle ilaçsız, günlük EKG kontrolüyle izlendi. Bir haftanın sonunda tekrar klozapin 12,5 mg/gün başlanarak doz 100 mg'a yükseltildi. Bu süreçte kardiyak açıdan herhangi bir sorunu olmayan hastaya ajite olması nedeniyle tek doz 10 mg olanzapin ağızda eriyen tablet verilmesinin ardından tekrar atriyal fibrilasyon gelişti. Holter EKG normal sınırlardaydı. Günlük EKG takipleri olağan seyreden hastada klozapin 250 mg/gün alırken yeniden atriyal fibrilasyon gelişmesi üzerine klozapin tedavisi sonlandırıldı. Bir haftalık ilaçsız dönemin ardından sırasıyla haloperidol, risperidon ve risperidon ketiapin kombinasyon tedavileri aldığı sırada atriyal fibrilasyon gelişmedi.

Sonuç: Özellikle atipik antipsikotik kullanan hastalarda kardiyak yan etkiler açısından dikkatli olmak, EKG monitorizasyonu önem taşımaktadır. Antipsikotik aritmi ilişkisini araştırmaya yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Antipsikotikler, atriyal fibrilasyon, klozapin, olanzapin

SUMMARY

Clozapine and Olanzapine Associated Atrial Fibrillation: A Case Report

Objective: Atrial fibrillation is a serious side effect of antipsychotic drugs, it is very rare but can be fatal. In this case report, a subject who developed an atrial fibrillation after receiving clozapine and olanzapine has been presented.

Case: A 49 year-old female patient with a 10-year history of schizophrenia with no additional disease history was admitted to the hospital with the diagnosis of schizophrenia. Clozapine was started to be given as 12,5 mg/day and then it was gradually increased for the patient. After the development of atrial fibrillation when the clozapine dose was at 100 mg/day (25th day of the treatment), the patient was monitored with daily ECG and no medicine was given in this period. Then, after one week, the clozapine was started to be given as 12.5 mg/day and it was increased to a dose of 100 mg per day. Meanwhile, a single dose of 10 mg of olanzapine velotab was given to the patient with no cardiac problems to prevent agitation and atrial fibrillation developed again after that. Holter ECG was within normal limits. Clozapine treatment was discontinued when the treatment dose was 250 mg/day, because atrial fibrillation developed again. After a drug-free one week, atrial fibrillation did not occur during the following haloperidol, risperidone, quetiapine treatments.

Conclusion: It is especially very important to monitor the cardiac side-effects in the patients who are using atypical antipsychotic drugs and ECG monitorization is equally important. More studies are needed to be made towards the research of the antipsychotic arrhythmia relationship.

Key Words: Antipsychotics, atrial fibrillation, clozapine, olanzapine

Geliş Tarihi: 01.05.2014 - **Kabul Tarihi:** 14.08.2014

¹Uzm., Psikiyatri Bl., Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Manisa. ²Doç., Psikiyatri Bl., Katip Çelebi Üniv. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir.

Dr. Birmay Çam, e-posta: Birmaycam@mynet.com

doi: 10.5080/u9071

GİRİŞ

Son yıllarda atipik antipsikotik ilaçların şizofreni ve bipolar bozukluk başta olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkta kullanımı yaygınlaşmaktadır. Çalışmalar hem pozitif hem negatif belirtilere etkililik, düşük ekstrapiramidal sistem belirtileri, düşük amenore, galaktore, geç diskinezi riski, işlevsellik ve yaşam kalitesinde düzelme gibi birçok olumlu yönü bulunan atipik antipsikotiklerin kilo alımı, glukoz ve lipid metabolizma bozuklukları, metabolik sendrom ve kardiyovasküler riskte artışla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Owens ve Risch 1995). Antipsikotik ilaçların kardiyovasküler yan etkileri ortostatik hipotansiyon, senkop, QTc uzaması, ventriküler taşikardi, miyokardit, kardiyomyopati, perikardit ve ani kardiyak ölüm olarak sıralanabilir (Anıl Yağcıoğlu ve Ertuğrul 2011). Nitekim şizofreni tanısı almış hastalarda son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili ölümün göreceli riskinde 1/3 oranında artış gösterilmiştir (Jeste ve ark. 1996, Kurt ve ark. 2007).

Klozapin dirençli şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan, intihar riski ve saldırgan davranışları azalttığı bilinen dibenzodiazepin grubu atipik antipsikotiktir (Meltzer 2002, Citrome ve ark. 2001). Yüksek 5HT_{2A}/D₂ reseptör afinite oranına sahiptir. Ayrıca yüksek alfa₁, M₁, H₁ reseptör afinitesi bulunmaktadır (Anıl Yağcıoğlu ve Gürel 2010).

Klozapin kardiyak yan etkiler açısından yüksek risklidir (Schneider ve Lizer 2008). Sinüs taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, QTc uzaması, nadiren miyokardit ve kardiyomyopatiye neden olabilir (Raedler 2010, Mackin 2009).

Olanzapin 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, D₂, D₃, D₄ ve M₁₋₄, H₁ reseptörlerine afinite gösteren, klozapine yapısal olarak benzeyen tienobenzodiazepin türevi bir atipik antipsikotiktir (Anıl Yağcıoğlu ve Gürel 2010). Olanzapinin klozapin gibi metabolik sendroma neden olma riski çok yüksektir. Metabolik sendromun kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı, kardiyovasküler mortalite riskini 3 kat arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca olanzapin koroner arter hastalığı gelişimi riskini en fazla arttıran antipsikotiklerdendir (Lakka ve ark. 2002, Raedler 2010).

Ani ölüm vakalarında en fazla reçete edilmiş olduğu saptanan ilaçlar antipsikotiklerdir. Antipsikotiklere bağlı ani kardiyak ölümler bu ilaçların aritmi riskini arttırması ile ilgilidir ve EKG’de QT aralığında uzama, ventriküler taşikardi ve torsades de pointes olarak görülmektedir (Anıl Yağcıoğlu ve Ertuğrul 2011, Abdelmawla ve Mitchell 2006). Tipik antipsikotiklerden tiyoridazin ve pimozid, atipik antipsikotiklerden sertindol ve ziprasidon QTc aralığını uzatma açısından riskli kabul edilmektedir. Klozapin de doza bağlı olarak QTc uzaması ile ilişkilendirilmiştir (Anıl Yağcıoğlu ve Ertuğrul 2011, Kang ve ark. 2000).

Atriyal fibrilasyon atriyumların normal sinüs ritminin kaybolmasına yol açacak şekilde hızlı ve düzensiz aktivasyonudur.

Atriyal fibrilasyon, organize olmayan, yüksek hızlı atriyal elektrik aktivite ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. Elektrokardiyogramda p dalgaları yerine, hızlı, düzensiz, değişik şekil ve büyüklükte fibrilasyon dalgaları görülür. Atriyal fibrilasyonun prevalansı genel popülasyonda binde dört olarak tahmin edilmekte ve yaşla artış göstermektedir (Adalet ve ark. 2003). Atriyal fibrilasyon, inme, tromboemboli, kalp yetmezliği gibi ciddi sonuçlar doğurabilen ve mortaliteye yol açabilen bir aritmi türüdür. Atriyal fibrilasyonun gelişmesi için bir temel ve tetikleyici gerektiği kabul edilmektedir. Temel genellikle inflamasyon, fibrozis gibi atriyal bir anomalidir. Atriyal ektopik odak, atriyum duvar tonusu değişiklikleri ve otonom tonusta değişiklikler ise tetikleyici olup atriyumda elektriksel aktivitede bozukluğa yol açmaktadır. Atriyal fibrilasyon, “elektriksel yeniden biçimlenme” ismi verilen bir süreç yoluyla kendi kendisini sürdürür. Atriyal sistolik işlev kaybı, düzensiz ventrikül hızına ve ventrikülün yetersiz şekilde dolmasına neden olur ve kalp debisi azalır. Atriyal sistolik işlev kaybı, sol atriyum içinde göllenmeye neden olur ve intra-atriyal trombus oluşumuna ve bunun neticesinde felç ve tromboemboli riskinde artışa neden olur. Kontrol edilemeyen yüksek kalp hızları da, uzun sürdüğünde, miyokardiyumda, ilerleyici sol ventrikül dilatasyonuna ve sol ventrikül sistolik işlevinde azalmaya yol açar. Akut alkol alımı, cerrahi müdahaleler, elektrik çarpması, perikardit, miyokardit, pulmoner emboli, hipertiroidi, kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisinin eşlik ettiği hipertansiyon atriyal fibrilasyonun en önemli nedenlerindendir. İlaçlar da atriyal fibrilasyona neden olabilir (Go ve ark. 2001, Stewart ve ark. 2002). Sempatomimetik ilaçların, digoksinin otonom sistemi etkileyerek atriyumda elektriksel aktivitede değişiklik yarattığı ve atriyal fibrilasyona neden olabileceği ileri sürülmüştür (Nattel 2002, Mert 2006). Antipsikotiklerle ilişkili atriyal fibrilasyonun mekanizması net değildir. Literatürde, antipsikotiklerin muskarinik reseptörler aracılığıyla sempatik tonusta artış ve parasempatik tonusta azalma yaptığı bu yolla ritm bozukluğuna ve ani kardiyak ölüme neden olduğu belirtilmektedir (Waters ve ark. 2008, Agelink ve ark. 2001). Antipsikotik, kardiyak yan etki, atriyal fibrilasyon yazılarak dizin taranmış klozapin ile ilişkili iki, olanzapin ile ilişkili iki, paliperidon ile ilişkili bir atriyal fibrilasyon vakasına rastlanmıştır (Simpson ve ark. 1978, Low ve ark. 1998, Waters ve ark. 2008, Yaylacı ve ark. 2011, Schneider ve Lizer 2008).

Bu yazıda, klozapin ve olanzapin kullanımına bağlı atriyal fibrilasyon gelişen bir olgu yazın ışığında sunulmuş ve tartışılmıştır.

OLGU

49 yaşında, lise mezunu, çalışmayan, boşanmış, bir çocuğu olan kadın hasta, sinirlilik, saldırganlık, şüphecilik, uykusuzluk, ilaç kullanmak istememe yakınmaları nedeni ile yakınları tarafından acil servise getirildi. Hasta DSM-IV’e göre

(Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) şizofreni ayrışmamış tip tanısıyla psikiyatri servisine yatırıldı. Hastanın ilk yakınmaları on yıl önce eşiyile boşanma sonrasında sinirlilik, başka güçlerin kendisini korkuttuğunu söyleme, kendi kendine konuşma şeklinde başlamış. Hastanın daha önce risperidon, risperidon depo, ketiapin ve valproik asit tedavilerini düzenli kullandığı ancak yakınmalarının devam ettiği öğrenildi. Hasta son bir yıldır amisülpirid 600 mg/gün, okskarbazepin 900 mg/gün, lorazepam 1,25 mg/gün ve bornaprin 12 mg/gün tedavisi alıyordu. Ruhsal durum muayenesinde bilinci açık, işbirliğine giriyor ve yönelimi tamdı. Duygulanımı kısıtlı idi, sinirli duygudurum tanımlandı. İşitme görme varsanıları, alınma, kötülük görme, erotomanik, büyüklük, düşünce okunması ve düşünce sokulması sanrıları vardı. Çağrışımları spontandı, zaman zaman amacından sapıyordu. Spontan ve istemli dikkati olağandı. Soyut düşünme yetisi bozulmuştu. Dışavuran davranışlarda sinirlilik, sanrı ve varsanılarına yönelik davranışları mevcuttu. Uyku ve iştahı azalmıştı. Ek tıbbi hastalığı ve kalp hastalığı öyküsü yoktu. Alkol ve madde kullanımı yoktu. On sekiz yıldır günde 1 paket sigara kullanıyordu. Soygeçmişinde ruhsal hastalık öyküsü yoktu, kalp krizi öyküsü vardı. Tiroid fonksiyon testleri, elektrolitleri ve biyokimya incelemeleri olağandı. EKG normal sinus ritminde idi. Hastanın yatışı sırasında tansiyon yüksekliği saptanması nedeniyle kardiyoloji tarafından perindopril arjinin 5 mg/gün tedavisi başlandı. Hastanın yatışında almakta olduğu psikotrop ilaçlara devam edildi. Amisülpirid dozu kademeli olarak 1000 mg/güne yükseltildi, okskarbazepin ve lorazepam azaltılarak kesildi. Hastanın bu sürede tansiyon takipleri olağan seyretti. Psikotik bulgularının devam etmesi üzerine yatışından bir ay sonra hasta dirençli şizofreni olarak değerlendirilip klozapin 12,5 mg/gün başlandı, amisülpirid 800 mg/güne azaltıldı, bornaprin kesildi. Bu sırada hastanın tedavisine diazepam 10 mg/gün eklendi. Üç gün sonra amisülpirid 400 mg/güne azaltıldı, klozapin 25 mg/güne arttırıldı. Sedasyonu çok arttığı için hastanın diazepam tedavisi dördüncü günde kesildi. Üç gün sonra amisülpirid tedavisi tamamen kesildi. Hemogram, nabız, tansiyon, ateş takibi ile birlikte klozapin dozu kademeli olarak 100 mg/güne yükseltildi. Klozapin tedavisinin 25. gününde (klozapin 100 mg/gün alırken) hastada fenalık hissi gelişti. Bu sırada kan basıncı 90/60 mmHg ölçüldü, nabız zayıf ve düzensizdi. Çekilen EKG’de yüksek ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon görüldü. Kardiyoloji konsültan hekimi metoprolol, enoksaparin sodyum, asetilsalisilik asit, varfarin başlanmasını önerdi. EKO’da sol ventrikül boyutlarının normal olması nedeniyle antipsikotik yan etkisine bağlı yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon olabileceği belirtilerek bir hafta süreyle antipsikotik tedavisine ara verildi. Günlük EKG takiplerinde normal sinüs ritmi saptanan hastaya, kardiyolojinin onayı alınarak tekrar klozapin 12,5 mg/gün başlandı. Yavaş doz artışıyla günlük doz 100 mg/güne yükseltildi. Bu sırada (tedavinin 19. gününde) hastanın ajite olması nedeniyle tek doz 10 mg olanzapin velotab verilmesinin ardından

tekrar atriyal fibrilasyon gelişti. Hastaya holter EKG takıldı. Herhangi bir patoloji saptanmadı. Günlük EKG takipleri olağan seyretti. Hastada klozapin tedavisine devam edildi. Hasta klozapin 250 mg/gün alırken (tedavinin 45. gününde) tekrar atriyal fibrilasyon gelişti. Klozapin tedavisi kesildi. Bir hafta antipsikotik tedavi almayan hastanın EKG takipleri olağan seyretti. Kardiyoloji tarafından sadece asetilsalisilik asit 100 mg/gün tedavisi önerildi. Bir haftalık antipsikotik ilaçsız dönemin ardından sırasıyla haloperidol 15 mg/gün, haloperidol 15 mg/gün ve ketiapin 900 mg/gün kombinasyonu verildi. Dördüncü haftanın sonunda hastanın psikotik bulgularının devam etmesi üzerine haloperidol tedavisi kesildi. Risperidon tedavisine geçildi, risperidon dozu 8 mg/güne arttırıldı. Üç hafta sonra sanrı ve varsanılarının şiddeti azalan, uyku ve iştahı olağan olan hasta taburcu edildi. Bu tedaviler sırasında ve üç aylık ayaktan poliklinik takibi boyunca atriyal fibrilasyon gelişmedi.

TARTIŞMA

Olgumuzda geçmişte ritm bozukluğu ve kardiyak hastalık öyküsünün bulunmaması, hipertansiyonun yeni başlangıçlı olması, EKO’da sol ventrikül boyutlarının normal saptanması, klozapin tedavisi başlanmadan önce çekilen EKG’nin normal olması, nabız ve tansiyon takiplerinin olağan seyretmesi, tiroid fonksiyon testleri, elektrolitleri ve diğer laboratuvar bulgularının normal sınırlarda olması nedeniyle atriyal fibrilasyona neden olabilecek kardiyolojik ve tıbbi hastalıklar dışlanmıştır. Literatürde hipertansif hastalarda ventrikül sistolik ve diyastolik işlevlerinin bozulduğu, sol ventrikül hipertrofisi ve/veya diyastolik işlev bozukluğu geliştiği, bu durumun atriyal pompa işlev bozukluğuna neden olduğu ve atriyal hacim ve gerimde artmaya yol açtığı, atriyal gerimdeki artışın da atriyal miyositlerde kollajen sentezini uyarak fibrozis ve hipertrofiye neden olduğu bildirilmiştir. Oluşan hipertrofi ve fibrozis atriyal aritmi ve fibrilasyona neden olabilir (Brilla ve ark. 2000, Mattioli ve ark. 2005). Ancak bizim vakamızda hipertansiyonun yeni başlangıçlı olması, yapılan EKO’da ventrikül boyutlarının olağan olması atriyal fibrilasyonun hipertansiyona bağlı olmadığını desteklemektedir. Ritm bozukluğunun, hasta klozapin alırken ortaya çıkması, kardiyak açıdan durumu stabil olduktan sonra tek doz olanzapinle yeniden atriyal fibrilasyon gelişmesi, ilaçların kesilmesinin ardından düzelmesi; amisülpirid, haloperidol, risperidon ve ketiapin kullanırken olmaması atriyal fibrilasyonun kimyasal yapıları benzeyen klozapin ve olanzapine bağlı olabileceğini desteklemektedir. Naranjo ve arkadaşlarının (1981) geliştirdiği ilaç yan etki olasılık skalası, yan etkilerin ilaca bağlı olup olmadığını değerlendirmek üzere geliştirilmiş, 10 maddeden oluşan bir ölçektir. 9 puan ve üstü ilaç ve oluşan yan etki arasındaki ilişkiyi kesin, 5-8 puan arası muhtemel, 1-4 puan arası olası olarak değerlendirmektedir. Bu ölçüğe göre klozapin ile atriyal fibrilasyon arasındaki ilişki muhtemel (5 puan), olanzapin ile

atriyal fibrilasyon arasındaki ilişki olası (4 puan) olarak değerlendirilmiştir (Naranjo ve ark. 1981).

Literatürde klopazapin ile ilişkili iki (Simpson ve ark. 1978, Low ve ark. 1998), olanzapin ile ilişkili iki (Waters ve ark. 2008, Yaylacı ve ark. 2011), paliperidon ile ilişkili bir (Schneider ve Lizer 2008) atriyal fibrilasyon vakasına rastlanmıştır.

Simpson ve arkadaşları (1978) geç diskinezi olan 12 hastada klopazapinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında bir hastada 15 mg/gün ilk klopazapin dozunun ardından hipotansif şok tablosunun geliştiğini, hastanın tansiyonunun ölçülemediğini, nabzının zayıf olduğunu, siyanoz geliştiğini, EKG'de atriyal fibrilasyon görüldüğünü, birkaç gün klopazapin tedavisine ara verildikten sonra hastaya düşük doz klopazapin tedavisinin tekrar başladığını ve hiçbir problem yaşanmadan klopazapin dozunun 550 mg/güne yükseltildiğini bildirmiştir.

Low ve arkadaşlarının (1998) bildirdiği olguda, 35 yıldır paranoid şizofreni tanısıyla izlenen 69 yaşında erkek hastada klopazapin tedavisine başlanmış, klopazapin dozu üç haftada 325 mg/güne yükseltilmiş, pozitif psikotik semptomlarında düzelme olan hastada ortostatik hipotansiyon gelişmiş, klopazapin yanı sıra hastanın benign prostat hiperplazisi nedeniyle kullanmakta olduğu doksazosinin ortostatik değişikliklere neden olabileceği düşünülmüş, bu nedenle klopazapin dozu 300 mg/güne ve doxazosin dozu 3 mg/günden 2 mg/güne azaltılmıştır. Dördüncü haftada hastada atriyal fibrilasyon gelişmiş, warfarin ve digoksin tedaviye eklenmiştir. Üç gün hem klopazapin hem doxazosin tedavisi kesilmiş, normal sinüs ritmi sağlanmış, warfarin tedavisi kesilmiş, digoxin tedavisine devam edilmiştir. Üç gün sonra klopazapin 25 mg/gün tedavisi tekrar başlanmış, bir haftanın sonunda 100 mg/güne yükseltilmiş, doxazosin tedavisi tekrar başlanmamış, bir hafta sonra tekrar atriyal fibrilasyon gelişmiştir. Klopazapin tedavisi kesilmiş, diltiazem 90 mg/gün tedavisi başlanmış, klopazapin tedavisinin kesilmesinden 48 saat sonra normal sinüs ritmi sağlanmıştır. Hastaya olanzapin tedavisi başlanmıştır. Yazarlar klopazapine bağlı bu yan etkinin mekanizmasının net olmadığını klopazapin doz artışı yapılırken kardiyak monitorizasyon ve EKG takibinin önemini vurgulamıştır.

Literatürde olanzapinle ilişkili atriyal fibrilasyon bildirimleri de olgu sunumlarıyla sınırlıdır. Waters ve arkadaşları (2008), 47 yaşında bipolar bozukluk tanısıyla izlenen, kardiyak ve tıbbi herhangi bir hastalık öyküsü olmayan erkek hastanın garip davranışlar nedeni ile acil servise getirildiğini, birkaç aydır düzensiz valproik asit kullandığının, başka ilaç kullanmadığının ve bir ay önce haloperidol verilmesinin ardından akut distoni geliştiğinin öğrenildiğini, hastanın acile geldiğinde nabzının düzenli 71 atım/dakika, kan basıncının 152/94 mmHg, tiroid fonksiyon testlerini de içeren laboratuvar tetkiklerinin olağan, kan ve idrar toksikolojisinin negatif olduğunu, hastaya bir doz 10 mg olanzapin ve ekstrapiramidal semptomların profilaksisi için bir doz 50 mg oral difenhidramin verilmesinden 6

saat sonra düzensiz nabız (64 atım/dakika) geliştiğini ve kan basıncının 101/70 ile 110/80 mm Hg arasında değiştiğini, EKG'de atriyal fibrilasyon saptandığını, bir saat içinde kendiliğinden normal sinüs ritmine döndüğünü ve atriyal fibrilasyonun tekrarlamadığını bildirmiştir. Yaylacı ve arkadaşları (2011), 21 yaşında bir kadın hastanın bulantı, kusma, baş dönmesi yakınmaları nedeni ile acil servise başvurduğunu, hastanın yaklaşık bir saat önce intihar amaçlı 14 adet olanzapin aldığı öğrenildiğini, hastanın ve ailesinin bilinen tıbbi ve kardiyak hastalığının olmadığını, alkol, madde ve sigara kullanmadığını, kan basıncının 110/80 mmHg, nabzının 70 atım/dakika, EKG'sinin normal sinüs ritminde olduğunu, hastaya gastrik lavaj uygulandığını, 4 saat sonra hastada atriyal fibrilasyon geliştiğini, 10 dakika sonra spontan normal sinüs ritmine döndüğünü bildirmiştir. Olguda aritmiye neden olacak diğer patolojilerin olmadığı, atriyal fibrilasyonun olanzapin alımından yaklaşık 4 saat sonra geliştiği, hastanın öyküsünde aritminin olmadığı, ritim bozukluğunun kendiliğinden düzeldiği tüm bunların aritminin olanzapine bağlı olduğunu desteklediğini ileri sürmüştür. Yazarlar, yeni antipsikotiklerin kalp ritmi üzerindeki etkilerini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca Ciszowski ve Sein Anand (2011) olanzapin serum toksik dozunun 100 ng/ml olarak kabul ettikleri olanzapin zehirlenmesi olan 23 vakanın EKG'sini değerlendirmiş, uzamış QTc aralığı ve hızlı supraventriküler aritminin yaygın olduğunu, atriyal fibrilasyon gibi düzensiz taşiaritmilerin ise nadir olduğunu, sürekli EKG izlemi gerektiğini bildirmiştir.

Schneider ve Lizer (2008), 46 yaşında bipolar bozukluk tanısı ile essitalopram, lamotrijin, klonazepam tedavisi alan erkek hastada tedaviye paliperidon eklendiğini, birinci gün 3mg/gün, daha sonra 6 mg/güne yükseltildiğini ve 4 gün sonra atriyal fibrilasyon geliştiğini belirtmiştir. Hastanın öyküsünde diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemisinin olduğunu, bu hastalıkların stabil olduğunu, sigara kullandığını, daha önce aritmi öyküsünün bulunmadığını, ilaç alerjisi, diyetle değişiklik, bitkisel destek yada reçetesiz satılan bir ilaç kullanmadığını, paliperidon eklenmesi dışında kullanmakta olduğu diğer ilaçlarda birkaç aydır değişiklik yapılmadığını, Naranjo ve arkadaşlarına göre (1981) paliperidon ve atriyal fibrilasyon arasındaki ilişkinin 4 puan aldığını ve olası olduğunu belirtmiştir. Hastaya oral asetilsalisilik asit ve heparin infüzyonu verilmiş, diltiazem 10 mg intravenöz verilmesinin ardından normal sinüs ritmi sağlanmış, 30 gün takibi boyunca tekrar atriyal fibrilasyon gelişmediği bildirilmiştir.

Özellikle atipik antipsikotik kullanan hastalarda kardiyak yan etkiler açısından dikkatli olmak önem taşımaktadır. Antipsikotik başlanması planlanan hastalarda kardiyovasküler risk etmenlerini değerlendirmek, iskemik kalp hastalığı, elektrolit dengesizliği, tiroid hastalıkları, karaciğer ve böbrek hastalıkları, ailede kardiyak hastalık öyküsü gibi kardiyak aritmi açısından risk faktörlerini taşıyan hastalarda kardiyak

repolarizasyon üzerine olumsuz etkisi daha az olan antipsikotikleri tercih etmek, yüksek dozlara sadece gerekli olunca çıkmak önem taşımaktadır. Tedavi öncesinde EKG çekmek, sol ventrikül hipertrofisi açısından değerlendirmek, tedavi boyunca özellikle potasyum düzeyi başta olmak üzere elektrolit düzeylerine bakmak önerilmektedir. Antipsikotiklerin prospektüsünde özellikle yüksek dozlara çıkıldığında EKG çekilmesi, parenteral tedavi alanlarda ya da hızlı doz artışı yapılanlarda kardiyak monitorizasyon önerilmektedir. Bazı kaynaklarda antipsikotik verilen her hasta için yılda bir EKG çekilmesi gerektiği, çarpıntı, baş dönmesi, senkop gibi QTc uzaması yada aritmiyi düşündürebilecek durumlarda yada etkileşime neden olabilecek ek ilaç kullanımı durumunda EKG tekrarı önerilmektedir. Sertindol için ise tedavi öncesi, her doz artışı öncesi ve sonrası, ve 3 ayda bir EKG tekrarı önerilmektedir (Mackin 2009, Anıl Yağcıoğlu ve Ertuğrul 2011, Fayek ve ark. 2001). Kardiyovasküler hastalık riskine en önemli katkısı metabolik sendrom yapıyor gibi görünmektedir. Amerika Diyabet Birliği atipik antipsikotik kullanan hastalarda kalp damar hastalıkları ile ilgili ailesel ve kişisel öykünün yıllık, beden kitle indeksinin başlangıçta, ilk yıl ayda bir, sonrasında üç ayda bir, bel çevresinin başlangıçta ve yıllık, kan basıncının başlangıçta, üçüncü ayda ve yıllık, lipid profilinin başlangıçta, üçüncü ayda ve beş

yılda bir takibini önermiştir (Amerikan Diyabet Birliği 2004). Türkiye Psikiyatri Derneği Şizofreni Tedavi Kılavuzu da benzer bir takip planı önermiştir (Saka ve ark. 2005).

Olgumuzda klozapin ve olanzapinin kan düzeyleri ölçülemedi, sitokrom enzimlerinin genetik analizi yapılamamıştır. Olanzapin metabolitlerinin oluşmasında sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP1A2 ve CYP2D6; klozapin metabolitlerinin oluşmasında ise CYP1A2, CYP3A4 enzimleri rol oynamaktadır. Genetik farklılıklar enzim aktivitesini, dolayısıyla ilacın kan düzeyini ve yan etkilerini değiştirebilir. Bu nedenle kan düzeylerini ölçmek yanında enzim aktivitesini değerlendirmek ilaç ve yan etki ilişkisini açıklamada yol gösterebilir (Herken ve ark. 2001). Ayrıca ilaç etkileşimlerine de dikkat edilmelidir. Perindopril arjinin ile klozapin ve olanzapin arasında farmakodinamik ve farmakokinetik bir etkileşime rastlanmamıştır.

Özellikle atipik antipsikotik ilaçların hangi mekanizmalar ile aritmiye ve atriyal fibrilasyona neden olduğunu, ilaç etkileşimleri ve antipsikotiklerin kan düzeyi ile aritmi ilişkisini araştırmaya yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Klinisyenler atipik antipsikotikleri kullanırken kardiyak yan etkiler açısından dikkatli olmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abdelmawla N, Mitchell AJ (2006) Sudden cardiac death and antipsychotics. Risk factors and mechanism. *Adv Psychiatr Treat* 12:35-44.
- Adalet K, Karaoğlu R, Mercanoğlu F ve ark. (2003) Türk Kardiyoloji Derneği Atrial Fibrilasyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu 31:737-762.
- Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C ve ark. (2001) Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpiride, olanzapine, sertindole and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 21:8-13.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists and the North American Association for the Study of Obesity. (2004) Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27:596-601.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayısal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) (Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Anıl Yağcıoğlu AE, Gürel ŞC (2010) Atipik Antipsikotikler. *Temel Psikofarmakoloji*, 1. Baskı, N Yüksel (Ed), Ankara. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi, No:11, s. 821-834.
- Anıl Yağcıoğlu AE, Ertuğrul A (2011) Antipsikotik İlaçların Kardiyovasküler Yan Etkileri. *Psikiyatride Güncel* 1:251-265.
- Brilla CG, Funck RC, Rupp H (2000) Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 102:1388-1393.
- Ciszowski K, Sein Anand J (2011) Electrocardiographic abnormalities in acute olanzapine poisonings. *Przegl Lek* 68:422-425.
- Citrome L, Volavka J, Czobor P ve ark. (2001) Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 52:1510-1514.
- Fayek M, Kingsbury SJ, Zada J ve ark (2001) Cardiac effects of antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 52:607-609.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA ve ark. (2001) Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285:2370-2375.
- Herken H, Aynacıoğlu Ş, Esgü K ve ark. (2001) Psikiyatri Hastalarında Sitokrom P4502D6 Yavaş ve Ultra Hızlı Metabolizör Sıklıkları. *Türk Psikiyatri Derg* 12:83-88.
- Jeste DV, Gladys JA, Lindamer LA ve ark. (1996) Medical comorbidity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 22:413-430.
- Kang UG, Kwon JS, Ahn YM ve ark. (2000) Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 61:441-446.
- Kurt E, Akman B, Alataş G ve ark. (2007) Şizofreni tanılı hastalarda antipsikotik ilaçların kardiyak etkilerinin karşılaştırılması. *Klinik Psikofarmakol Bülteni* 17:155-161.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA ve ark. (2002) The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288:2709-2716.
- Low RA, Fuller MA, Popli A (1998) Clozapine induced atrial fibrillation. *J Clin Psychopharmacol* 18:170.
- Mackin P (2008) Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 23 (Suppl. 1):3-14.
- Mattioli AV, Bonatti S, Monopoli D ve ark. (2005) Left atrial remodelling after short duration atrial fibrillation in hypertrophic hearts. *Heart* 91:91-92.
- Meltzer HY (2002) Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 4:279-283.
- Mert B (2006) Atriyal fibrilasyonun romatizmal mitral kapak hastalığında radyofrekans ablasyon kateteri kullanılarak cerrahi tedavisi, Uzmanlık tezi, İstanbul.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM ve ark. (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30:239-245.
- Nattel S (2002) New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415:219-226.
- Owens MJ, Risch C (1995) Atypical antipsychotics. In: *Textbook of Psychopharmacology*. Schatzberg AF, Nemeroff CB (Ed), Washington D.C: American Psychiatric Press 263-280.

Raedler TJ (2010) Cardiovascular aspects of antipsychotics. Curr Opin Psychiatry 23:574-581.

Saka MC, Devrimci Özgüven H, Atbaşoğlu EC (2005) Antipsikotik ilaçların yan etkileri. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, 1. Baskı, H Soygür, K Alptekin, Atbaşoğlu EC, H Herken (Eds) Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:6, s. 399-408.

Schneider RA, Lizer MH (2008) Apperent seizure and atrial fibrillation association with paliperidone. Am J Health Syst Pharm 65:2122-2125.

Simpson GM, Lee JH, Shrivastava RK (1978) Clozapine in tardive dyskinesia. Psychopharmacology 56:75-80.

Stewart S, Hart CL, Hole DJ ve ark. (2002) A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med 113:359-364.

Waters BM, Joshi KG, Flynn J (2008) Olanzapine-associated new onset atrial fibrillation. J Clin Psychopharmacol 28:354-355.

Yaylacı S, Tamer A, Kocayigit İ ve ark. (2011) Atrial fibrillation due to olanzapine overdose. Clin Toxicol 49:440.

ŞİZOFRENİ DERNEKLERİ RUH HEKİMLERİNİN İLGİ ve DESTEĞİNİ BEKLİYOR

Şizofreni Dernekleri Federasyonu

Mareşal Fevzi Çakmak sokak 39/6 Beşevler-ANKARA
Tel. 0312 213 39 60 - 0312 212 11 12
e-posta: sizderfed@yahoo.com.tr

Ankara Şizofreni Hastaları ve Yakınları Dayanışma Derneği

Mareşal Fevzi Çakmak sokak 39/6 Beşevler -ANKARA
Tel. 0312 213 39 60 - 0312 212 11 12
e-posta: sizofrenihyd@yahoo.com

Şizofreni Gönüllüleri ve Dayanışma Derneği

Ethemefendi Cad. Fırın Sok., Can Apt. No: 5/5, Erenköy, İSTANBUL
Tel. 0216 363 77 26 • Faks. 0216 302 19 94
www.sizofrenigonulluleri.org
e-mail: bilgi@sizofrenigonulluleri.org

Şizofreni Dostları Derneği

Lamartin Cad., 23/4, Talimhane, Taksim, İSTANBUL
Tel. 0212 256 36 61 • Faks. 0212 256 53 91

İzmit Bizimbahçe Şizofreni Yakınları Dayanışma Derneği

Yenimahalle, KOCAELİ
Tel. 0262 226 69 54

Şizofreni Dayanışma Derneği

1469 Sok. Alsancak, Konak, İZMİR
Tel. 0232 465 05 15

Şizofreni Gönüllüleri Derneği

Ferhuniye Cad., No:1, KONYA
Tel. 0332 350 89 00

Şizofreni ile Yaşam Derneği

Tunca Mah. İzmir Cad. No: 172/2, Karaköy, MANİSA
Tel: 0 236 239 64 71

Ankara Şizofreni ile Yaşamayı Öğrenme ve Destekleme Derneği (AŞ-DER)

Bayındır 1 Sokak Fazıl Bey İş Merkezi No 15/16 Kızılay, ANKARA
Tel: 0312 432 57 87 • Faks: 0312 475 62 98

Şizofreni ve Benzeri Bozukluklar Dayanışma Derneği

Tel: 0532 283 25 85 • Tel: 0224 452 66 66, BURSA