

Olası Valproik Asit ile Lorazepam Etkileşimine Bağlı Oluşan Stupor: İki Olgu Sunumu



Dr. Yasemin UZ¹, Dr. Aytül HARİRİ², Dr. Hüseyin ÜNÜBOL¹, Dr. Mustafa BİLİCİ³

ÖZET

Valproik asit (VPA) ve lorazepam vücuttan başlıca glukuronid konjugasyon yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle bu iki ilacın birlikte kullanılması neticesinde, VPA lorazepamın atılımını azaltmaktadır. Bu etkileşimler sonucu nadir de olsa komaya kadar varabilen ciddi yan etkiler oluşabilmektedir. Bu yazıda VPA kullanırken tedaviye lorazepam eklenmesinden sonra gelişen iki stupor vakası sunulmuştur. İlk hasta, beş yıldır şizofreni bozukluğu tanısı ile takip edilmekteydi. Tedavide 1000 mg/gün VPA ve antipsikotik ilaçlar almaktaydı. Tedavinin yirminci gününde anksiyolitik olarak lorazepam 2,5 mg verildi. İkinci hasta, 9 yıldır şizofreni tanısı ile takip edilmekteydi. Bu hastaya antipsikotik ilaçlarla birlikte VPA 750 mg/gün başlandı. Hastaya tedavinin 8. gününde anksiyolitik ilaç olarak lorazepam 2,5 mg verildi. Yaklaşık birkaç saat sonra her iki hastada da stupor tablosu gelişti. Hastaların tüm ilaçları kesildi ve parenteral sıvı tedavisi verilmeye başlandı. İlaçlar kesildikten sonra yaklaşık 24-36 saat içinde klinik tablo düzeldi.

VPA-lorazepam etkileşiminin klinik yansıması hakkında bilgi veren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bununla beraber, bu iki ilacın etkileşimi sonucu stupordan komaya kadar varan durumlarla karşılaşılacağı akıld tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Valproik asit, lorazepam; stupor, ilaç etkileşimi

GİRİŞ

Bir antiepileptik ilaç olan valproik asit (VPA), aynı zamanda psikiyatride duygudurum bozukluklarının akut ve profilaktik tedavisinde kullanılmaktadır. Lorazepam ise, gerek duygudurum ve anksiyete bozuklukları gerekse şizofreni ve benzeri psikiyatrik akut dönemlerdeki saldırganlık ve bunalıtlı belirtilerin tedavisinde tercih edilir.

SUMMARY

Stupor Due to Possible Interaction Between Lorazepam and Valproic Acid: Report of Two Cases

Valproate (VPA) and lorazepam are excreted mainly by glucuronide conjugation. VPA reduces the excretion of lorazepam as a result of the administration of these two medications together. As a result of these interactions, even if rarely, serious adverse effects such as coma may develop. Herein, we present two cases of stupor which developed after the addition of lorazepam to treatment administered with VPA. The first patient was being followed for five years with a diagnosis of schizoaffective disorder. She was subjected to a treatment of VPA at 1000 mg/day and an antipsychotic drug. On the twentieth day of the treatment, Lorazepam 2.5 mg was administered as an anxiolytic. The second patient was being followed with a diagnosis of schizophrenia for nine years. A VPA treatment of 750 mg/day was initiated together with an antipsychotic treatment. On the eighth day of the treatment, Lorazepam 2.5 mg was administered. A few hours later, a stupor manifestation developed in both of the patients. Administration of the entire medication to the patients was terminated and parenteral liquid administration was initiated. The clinical profile was back to normal approximately 24-36 hours following the termination of the medication.

Studies about the clinical reflections of the VPA and Lorazepam interaction are limited. However, it must be remembered that as a result of the interaction of these two medications, conditions that vary between stupor and coma may arise.

Key Words: Valproate; lorazepam; stupor; drug interaction

Kullanım nedenleri, etki biçimleri, farmakodinamikleri ve bazı farmakokinetik özellikleri birbirlerinden farklı olsa da, VPA ve lorazepam vücuttan başlıca glukuronid konjugasyon yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle bu iki ilacın birlikte kullanılması neticesinde, valproik asitin lorazepamın atılımını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Samara ve ark. 1997, Anderson ve ark. 1994). Bununla beraber bu etkileşimin

Geliş Tarihi: 20.09.2011 - **Kabul Tarihi:** 06.02.2012

¹Asis., ²Uzm., ³Doç., Psikiyatri Bl., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Dr. Yasemin Uz, e-posta: yaseminuz20@yahoo.com

klirik yansımasını gösteren çalışmalar sınırlıdır (Lee ve ark. 2002).

Bu yazıda VPA kullanmakta iken davranış bozukluğu nedeniyle tedavilerine lorazepam eklenmesi sonrası gelişen olası VPA-lorazepam etkileşimine bağlı iki stupor olgusu sunulmuştur.

Olgu I

Yirmi beş yaşında kadın hastanın saldırganlık ve ilaç kullanmak istememesi nedeni ile yatışı yapıldı. Hasta beş yıldır şizofreni tanısı ile takip edilmekteydi. Yatışında daha önce kullanmakta olduğu haloperidol 10 mg/gün, biperiden 2 mg/gün tedavisine VPA 1000 mg/gün eklendi. Tedavinin yirminci gününde anksiyolitik olarak oral lorazepam 2,5 mg verildi. Yaklaşık 6 saat sonra hastada stupor tablosu gelişti. Hastanın tüm rutin biyokimyasal tetkikleri istendi. Ek olarak serum amonyak ve VPA düzeyleri istendi. VPA düzeyi 95 mg/l, diğer biyokimyasal tetkik sonuçları normal sınırlardaydı. Nörolojik muayenesinde stupor dışında patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın tüm ilaçları kesildi ve parenteral sıvı tedavisi verilmeye başlandı. İlaçlar kesildikten sonra hastanın bilinci açılmaya, sözlü ve ağırlı uyaranlara cevap vermeye başladı. İlaçlar kesildikten sonra yaklaşık 18-24 saat içinde klinik tablo düzeldi.

Olgu II

26 yaşında, kadın hasta 9 yıldır şizofreni tanısı ile takip edilmekteydi. Eksitasyon nedeniyle hastanın kliniğimize yatışı yapıldı. Daha önce kendisine önerilen tedaviyi (haloperidol 10 mg/gün, biperiden 2 mg/gün) düzensiz kullanmaktaymış. Hasta aynı zamanda herhangi bir depo antipsikotik ilaç kullanmamaktaydı. Hastada hipomanik semptomlar görülmesi üzerine VPA 750 mg/gün ve psikotik semptomlarından dolayı daha önce kullandığı haloperidol 10 mg/gün, biperiden 2 mg/gün başlandı. Hastaya tedavinin 8. gününde bunalı belirtilerinin artması üzerine oral lorazepam 2,5 mg verildi. Saatler içinde hastada stupor tablosu gelişti. Hastanın tüm rutin biyokimyasal tetkikleri ile serum amonyak ve VPA düzeyleri istendi. VPA düzeyi: 88 mg/l olarak bulundu. Hastada stuporu açıklayacak metabolik anormallik ve nörolojik muayenesinde stupor dışında patolojik bir bulgu saptanmadı. Hastanın tüm ilaçları kesildi ve parenteral sıvı tedavisi verilmeye başlandı. İlaçlar kesildikten sonra yaklaşık 36 saat içinde klinik tablo düzeldi.

TARTIŞMA

Her iki olgumuzda da antipsikotik ve VPA birlikte kullanırken bilinç bozukluğu tablosu yoktu. İki hastamızın da

takiplerinde VPA düzeyleri normal seviyede seyretmekteydi. İlk hastamıza 20. günde, diğer hastaya 8. günde 2,5 mg tek doz oral lorazepam verildikten sonra saatler içinde stupor tablosu gelişti. Hastalarımızda bu durumu açıklayacak bir sebep bulamadık. Rutin biyokimyasal tetkikleri, serum amonyak ve VPA düzeyleri normal olarak saptandı. Nörolojik muayenelerinde başka bir patoloji saptanmadı. İki hastadaki mevcut klinik tablonun olası bir VPA ile lorazepam etkileşimine bağlı olabileceği düşünüldü.

Lee ve arkadaşları, bildirdikleri olgu sunumunda olası VPA ile lorazepam etkileşimi sonrası hastada koma tablosu geliştiğini rapor etmişlerdir (Lee ve ark. 2002). VPA, glukuronidasyon ile elimine edilen pek çok ilacın (lamotrijin, hidroksi fenobarbital, zidovudin vb) metabolizmasını inhibe etmektedir (Samara ve ark. 1997). Lorazepam ise, glukuronidasyon yolu ile elimine edilen diğer bir ilaçtır. Bu nedenle VPA ve lorazepamının etkileşimi söz konusudur (Chung ve ark. 2005, Chung ve ark. 2008).

Anderson ve arkadaşları (1994) VPA ve lorazepam etkileşimini sıçanlar üzerinde incelemişlerdir. Uzun süre VPA alan sağlıklı sıçanlara lorazepam verilmesiyle sıçanların çoğunda lorazepamın klirensinin azaldığı ve kan seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir.

Chung ve arkadaşları (2005, 2008) yaptıkları çalışmalarda VPA ve lorazepam arasındaki farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimin hastalar arasında farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Yapılan gen analizlerinde bu farklılığın UGT2B7 geninde özellikle de UGT2B7 ve UGT2B15 genlerinin homovaryasyonlarında bu etkileşimin söz konusu olabileceğini iddia etmişlerdir.

Samara ve arkadaşları (1997) sağlıklı gönüllülerde, lorazepamın farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri üzerine valproik asitin etkisini araştırmışlardır. Valproik asit ve lorazepamın beraber kullanımı sonrası lorazepamın klirensinin %31 azaldığını göstermişlerdir. Valproik asitin lorazepamın farmakokinetik aktivasyonunu etkilediği, bunun sonucunda lorazepamın klirensini azalttığı ve plazma düzeylerini hafif düzeyde arttırdığı sonucunu çıkarmışlardır. Buna bağlı olarak, lorazepamın sedatif etkilerinin artabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak, VPA-lorazepam arasındaki etkileşim ile ilgili laboratuvar ve genetik çalışmalar mevcuttur (Samara ve ark. 1997, Anderson ve ark. 1994, Chung ve ark. 2005, Chung ve ark. 2008). Bununla beraber VPA-lorazepam etkileşiminin klinik yansıması hakkında bilgi veren literatür sınırlı sayıdadır (Lee ve ark. 2002). Bu iki ilacın etkileşimi sonucu stupordan komaya kadar varan durumlarla karşılaşılabilen akıldatutulmalıdır.

KAYNAKLAR

Anderson GD, Gidal BE, Kantor ED ve ark. (1994) Lorazepam-valproate interaction: Studies in normal subjects and isolated perfused rat liver. *Epilepsia*, 35:221-5.

Chung JY, Cho JY, Yu KS ve ark. (2005) Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 77:486-94.

Chung JY, Cho JY, Yu KS ve ark. (2008) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of lorazepam and valproic acid in relation to UGT2B7 genetic polymorphism in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 83:595-600.

Lee SA, Lee JK, Heo K (2002) Coma probably induced by lorazepam-valproate interaction. *Seizure*, 11:124-5.

Samara EE, Granneman RG, Witt GF ve ark. (1997) Effect of valproate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam. *J Clin Pharmacol*, 37:442-50.

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