

Risperidon Kullanımına Bağlı Pulmoner Tromboemboli: Olgu Sunumu

Pulmonary Thromboembolism Associated with Risperidone: A Case Report

Ebru Altıntaş¹, Nazan Şen², Nilgün Taşkıntuna³

¹Uz.Dr., ²Doç.Dr., Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Psikiyatri Kliniği, Adana, ³Prof.Dr., Başkent Üniversitesi Ankara Uygulama ve Araştırma Merkezi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

ÖZET

Venöz tromboemboli (VTE) gelişiminde ileri yaş, sigara kullanımı, travma, hareketsizlik gibi bazı kazanılmış ve protein C, S ve antitrombin III eksikliği, disfibrinojenemi gibi kalıtsal risk faktörleri rol oynamaktadır. Konvansiyonel antipsikotik (AP) kullanımı ile VTE gelişme riskinin arttığına ilişkin bazı çalışmalar ve olgu sunumları yayınlanmıştır. Özellikle düşük güçlü antipsikotiklerin kullanımına bağlı olarak venöz tromboemboli geliştiği bilinmektedir. Günümüze kadar VTE gelişimi için risk klozapin ile sınırlıyken, günümüzde olanzapin ve risperidon ile VTE ilişkisi olgu sunumları ve sınırlı sayıda çalışma ile bildirilmiştir. Atipik AP'lerin kullanımına bağlı gelişen VTE'nin sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte, bu ilaçların kullanımına bağlı gelişen kilo artışı, yüksek beden kitle indeksi (BKİ), hareketsiz yaşam biçiminin VTE için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Atipik antipsikotikler son yıllarda başta şizofreni olmak üzere birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve yan etkilerin oluşum riskinde artış bildirilmiştir. Bu olgu sunumu ile atipik AP'ler ve kimi zaman ani ölüme yol açabilen VTE arasındaki ilişkiye dikkat çekmek istedik.

Anahar Sözcükler: Risperidon, venöz tromboemboli, antipsikotik.

(*Klinik Psikiyatri* 2014;17:49-53)

SUMMARY

There are acquired risk factors such as age, smoking, trauma, immobilization and genetic risk factors such as protein C, S and antitrombin III deficiency, disfibrinogenemy playing role in the development of Venous Thromboembolism (VTE). Association between conventional antipsychotic medications and VTE has been strengthened as a result of the published studies and case reports. Specially it is known that low potency antipsychotic drugs were more associated with VTE develops than high potency antipsychotics (8). Uptill now, the risk of development VTE was limited by clozapine, contemporarily the association between other second generation antipsychotics especially with olanzapine and risperidone was reported by case reports and limited studies. The biological mechanism antipsychotic induced VTE is unknown, also it is thought that putting on weight, high body mass index (BMI), sedative life style developing with the use of these drugs could be the risk factors. Atypical antipsychotics are widely used for mental disorders firstly as schizophrenia and an increased risk of adverse effects have been reported. With this case report, we wanted to draw attention to the relation between atypical APs and VTE -which sometimes can cause sudden death.

Key Words: Risperidone, venous thromboembolism, antipsychotic.

GİRİŞ

Venöz tromboembolinin (VTE) oluşumunda ilerlemiş yaş, uzun süren hareketsizlik, VTE öyküsü, kanser, cerrahi girişimler, genetik faktörler, hormon tedavisi, gebelik, ciddi kalp yetmezliği gibi bilinen nedenlerin yanı sıra, son yıllarda psikotrop ilaçların daha yaygın kullanımına paralel olarak psikiyatrik hastalıklarda risk faktörleri arasında gösterilmeye başlanmıştır. Psikiyatrik hastalığı olan kişilerde, VTE gelişim riski normal topluma göre daha yüksektir (Borras ve ark. 2008, Kamijo ve ark. 2003). Mental bozukluklarda psikotrop ilaçların kullanımına bağlı gelişebilen obesite, katatoni, fiziksel kısıtlılıklar, dehidratasyon, aşırı sigara içimi VTE gelişimini kolaylaştırabilir (Newcomer 2004).

Konvansiyonel antipsikotik (AP) ilaçlardan sonra ekstrapiramidal sistem yan etkisi daha düşük olan ilaçlar bulunmaya çalışılmıştır. Bu araştırmalar sonucunda dopaminerjik-serotonerjik reseptör blokajı yapan ilk örnek atipik antipsikotik olan klozapin keşfedilmiştir. Ardından olanzapin, risperidon, ketiapin kullanılmaya başlanmıştır (Zomberg ve Jick 2000). Atipik AP'ler günümüzde artan oranda reçete edilmekte ve konvansiyonel ilaçların yerini almaktadır.

Klozapin ile ilişkili agranülositoz ile olanzapin kullanımına bağlı kilo artışı bu ilaçların iyi tanımlanmış yan etkilerindedir (Molykie ve ark. 2000). Bununla birlikte AP'ler ve venöz tromboemboli gelişimi arasındaki ilişki, ölümle sonuçlanabilecek pulmoner tromboemboli (PTE) gelişim riskine rağmen daha az dikkat çekmiştir (Zomberg ve Jick 2000). FDA kayıtlarına göre 1990-9 yılları arasında atipik antipsikotiklerden klozapin kullanımına bağlı VTE gelişen 99 olgu bildirilmiştir (Maly ve ark. 2009). Günümüze kadar VTE gelişimi için risk klozapin ile sınırlıyken, günümüzde olanzapin ve risperidon kullanımı ile VTE gelişimi arasındaki ilişki olgu sunumları ile bildirilmiştir (Maly ve ark. 2009, Liperoti ve ark. 2005).

Bu sunum ile risperidon kullanımı dışında bilinen herhangi bir risk faktörü olmayan ve bu nedenle PTE'nin risperidon kullanımına bağlı olarak geliştiği düşünülen bir olgu sunulacaktır. Ayrıca bu olgu sunumu ile VTE açısından erken tanı konulup tedaviye başlanabilmesi için psikotrop ilaçları kullanan hastalarda VTE'nin akılda bulundurulması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

OLGU SUNUMU

Yirmi dokuz yaşında, evli, 2 çocuklu, ilkokul çıkışlı, sigara kullanım öyküsü olmayan kadın hasta Başkent Üniversitesi Adana Klinik Uygulama ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yatarak tedavi görürken Psikiyatri Bölümü tarafından değerlendirildi.

Öyküden, bir yakınının serebrovasküler olay nedeniyle bir yıl önce ani ölümü sonrasında uykusuzluğunun başlamış olduğu; iki ay önce de ölüm korkusu, halsizlik, çevreden gelen sesleri duyup yanıtlayamadığı bayılma ve saldırganlık yakınmalarının tabloya eklendiği öğrenildi. Yakınmalarının artması ve uykusuzluğunun tabloya eklenmesi üzerine başvurduğu sağlık kuruluşunun psikiyatri bölümünde risperidon 1 mg/gün ile venlafaksin 75 mg/gün başlanmış. Takibinde yakınmalarının devam etmesi üzerine risperidon 2 mg/gün dozuna çıkılmış. Yaklaşık üç ay ilaçlarını düzenli olarak kullanmasına rağmen klinik durumunda belirgin değişiklik olmamış.

Hastanemize başvurusunda mevcut yakınmalarına ek olarak 15 gündür ortaya çıkmış olan nefes darlığı, göğüs ağrısı, huzursuzluk ve sıkıntı hissi mevcuttu. Başvuru sırasındaki fizik muayenesinde vücut ısısı: 37°C, nabız: 120/dk, solunum sayısı: 20/dk, tansiyon arteriyel: 120/80 mmHg, oda havasında oksijen saturasyonu %97 idi. Kardiyak ve solunum sistemi muayenelerinde patoloji saptanmadı.

Hastanın laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve idrar tetkikleri normaldi. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ hiler dolgunluk izlendi. D-Dimer düzeyi 2200 µg/L'den yüksek bulundu. Acil serviste klinik olarak PTE'den şüphelenilmesi üzerine toraks bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografisi çekilen hastada sağda daha belirgin olmak üzere iki taraflı alt lob pulmoner arter dallarında tromboemboli ile uyumlu dolum defektleri saptandı. Hastaya klinik ve radyolojik bulguları ile PTE tanısı konuldu. Kliniğe yatırılarak standart heparin tedavisi başlandı ve 2. gün varfarin eklendi. Standart heparin tedavisi 6. günde, uygun INR düzeyine ulaşıncaya, kesilerek varfarin ile tedaviye devam edildi.

Sigara kullanımı, seyahat, hareketsizlik, geçirilmiş

cerrahi operasyon, periferik vasküler bozukluk ya da kalp hastalığı, kanser gibi ek hastalık, gebelikte VTE öyküsü, doğum kontrol ilacı kullanım öyküsü gibi kazanılmış risk faktörleri yoktu. Özgeçmiş ve soy geçmişinde VTE öyküsü belirlenemedi. Hastanın sık bayılma nöbetleri nedeniyle ikincil kazanımları sonucunda sürekli yatmaya teşvik edilmesinin hareketsizliğe yol açmış olabileceği ve risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Kalımsal risk faktörlerinden protein C ve S, antitrombin III, antikardiyolipin antikor IgM-IgG, faktör V-Leiden, protrombin gen mutasyonu, lupus antikoagulan, metilen tetrahidrofolat redüktaz enzim aktivitesi, homosistein düzeyleri normal sınırlardaydı. Yapılan incelemeler sonucunda hastada risperidon kullanımı dışında PTE'ye yol açabilecek kazanılmış veya kalımsal başka bir risk faktörü belirlenemeyen hastaya, atipik AP'ler ile PTE oluşumu arasındaki ilişki dikkate alınarak "risperidon kullanımına bağlı PTE" tanısı konuldu.

Yirmi dokuz yaşında, evli, 2 çocuklu, yaşından büyük gösteren, kendine olan ilgi ve bakımı yerinde, giyimi sosyokültürel düzeyi ile uyumlu, genel zeka düzeyi normal olan kadın hastanın yapılan ruhsal muayenesinde çağrışımları düzenliydi. Düşünce içeriğinde evliliğe dair sorunlar ve geleceğe ilişkin olumsuz düşünceler vardı. Muayene sırasında güzel aldırılmazlık dikkati çekiyordu. Algı, bellek, yönelim kusuru saptanmadı. DSM-IV tanı ölçütlerine göre 'konversiyon bozukluğu' tanısı konulan hastada risperidon tedavisi sonlandırılarak essitalopram oksalat 1x10 mg/gün ile ilaç tedavisi düzenlendi. Ayırıcı tanıda depresif bozukluk ve yas reaksiyonu düşünüldü ancak belirgin duygulanım azalması yada isteksizlik, yaşamdan zevk almama, ölüm düşünceleri gibi depresyonun tanı kriterlerini karşılayamaması eştanı olarak depresyon yada yas reaksiyonu düşünülmedi. Pulmoner tromboembolinin geçici risk faktörü nedeniyle geliştiği düşünüldüğü için antikoagulan tedavisi üç aya tamamlanarak kesildi. Yapılan poliklinik takiplerinde tromboemboli ile ilişkili herhangi bir bulguya rastlanmadı

TARTIŞMA

VTE gelişiminde bazı kazanılmış ve kalımsal risk faktörleri rol oynamaktadır. İleri yaş, sigara kullanımını, travma, hareketsizlik, gebelik, doğum kont-

rol ilacı, kanser, obezite, hormon tedavisi, geçirilmiş ameliyat ve venöz tromboemboli öyküsü gibi kazanılmış risk faktörleri; protein C, S ve antitrombin III eksikliği, antifosfolipid antikorlar, faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonları, hiperhomosisteinemi, disfibrinojenemi, yüksek faktör 8,9,11 düzeyi gibi kalımsal risk faktörleri VTE gelişimini kolaylaştıran etkenlerdir (Borras ve ark. 2008, Kamijo ve ark. 2003). Doğum kontrol ilaçları ve hormon yerine koyma tedavisinde kullanılan ilaçlar yanında psikotrop ilaçların kullanımı ile de VTE riskinin artabileceği bildirilmiştir (Newcomer 2004).

Atipik AP'ler hem negatif belirtilerin tedavisinde daha etkili olması hem de ekstrapiramidal sistem yan etkilerinin düşük olması nedeniyle son yıllarda konvansiyonel AP'lere oranla daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır (Hagg ve Spigset 2002). Bazı vaka kontrollü çalışmalar ve olgu sunumları ile VTE'nin düşük güçlü konvansiyonel AP'ler ile daha fazla geliştiği, özellikle klozapin ve VTE gelişimi arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Newcomer 2004). Atipik AP'lerden olanzapin ve risperidon ile VTE geliştiği olgu sunumları ile ortaya konulmuştur (Zomberg ve Jick 2000).

VTE tanısı alan 904 hasta ile yapılan EDITH çalışmasında, 677 hastada hiçbir major kazanılmış risk faktörü bulunmamış, 84 hastada nöroleptik kullanımı belirlenmiş ve yaş, cinsiyet ve bazal metabolik indeksten bağımsız olarak konvansiyonel antipsikotik (fenotiazin, butirofenon ve benzamidler) kullanımının VTE gelişimini 3.5 kat arttırdığı belirlenmiştir (Lacut ve ark. 2007). 19.940 yaşlı hasta ile yapılan retrospektif bir araştırmada ise VTE ye bağlı hastaneye yatışın, risperidon, olanzapin, ketiapin ve klozapin kullananlarda, konvansiyonel antipsikotik kullananlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (Hagg ve Spigset 2002).

Atipik AP'lerin kullanımına bağlı gelişen VTE'nin sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Bu ilaçların kullanımına bağlı gelişen kilo artışı, yüksek beden kitle indeksi (BKİ), sedatif yaşam biçimi ve venöz stazın VTE gelişmesi için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. (Lacut ve ark. 2007). Ayrıca obesitenin hareketsizliği arttırma yoluyla fibrinolitik aktiviteyi azalttığı ve konjestif kalp yetmezliği ve kalp krizi oluşumunda etkili olarak da VTE riskini

arttırabileceği bildirilmiştir (Borras ve ark. 2008). Dietrich- Muszalska ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, farklı yapısal özellikleri olmasına karşın klozapin, risperidon ve haloperidolün kollojen yapımını arttırarak trombosit agregasyonunu azalttığı gösterilmiştir (Dietrich-Muszalska ve ark. 2010). Risperidon ve aktif metaboliti olan 9-hidroksisiperidonun sadece trombosit aktivasyonunu inhibe ederek etki gösterdiği ancak araşidonik asit metabolizmasını ve fibrinolizisi etkilemediği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (De Clerk ve ark. 2004). 5-HT_{2A} (hidroksi triptamin) reseptör afinitesi yüksek olan risperidon ve klozapin gibi ilaçlarla platelet agregasyonunun etkilenebileceğini belirlenmiştir (Maly ve ark. 2009, Kamijo ve ark. 2003). Klozapin ile klorpromazin ve diğer fenotiazinler gibi konvansiyonel antipsikotiklerin kullanımı ile lupus antikoagülan ve antikardiyolipin antikorları gibi antifosfolipidlerin artabileceği ve bu yolla trombozis riskinin arttırabileceğini gösteren araştırmalar vardır (Greaves 1999). Atipik antipsikotik kullananlarda dislipidemi, plazma leptin ve glukoz seviyesinde artma ile hiperhomosisteinemi gibi metabolik bozukluklar görülebilmekte ve bunların fibrinolitik aktiviteyi azalttıkları bilinmektedir (Doggen ve ark. 2004). Bu olguda amenore, galaktore ve libido kaybı, osteoporozis, kilo kaybı gibi klinik bulgular olmadığından prolaktin düzeyine bakılmamıştır. Ancak risperidon kullanımına bağlı hiperprolaktineminin adenozin difosfat (ADP) ile platelet uyarımına neden olabileceği belirlenmiştir (Wallaschofski ve ark. 2003).

Diğer taraftan risperidon ile beraber noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü olan venlafaksin kullanan hastada yapılan yazın araştırmasında venlafaksin PTE oluşum riski ile doğrudan ilişkisi belirlenememiştir. Bir çalışma ve birkaç olgu sunumu dışında antidepresanlar PTE ile ilişkili bulunmamıştır (Lacut ve ark. 2007, Parkin ve ark. 2003, Ray ve ark. 2002, Jick&Li 2008, Zornberg&Jick 2000, Thomassen ve ark. 2001).

Antidepresanların trombotik olaylardan çok kanamayı arttırdıkları bildirilmiştir (Wu ve ark. 2013). Lacut ve ark. PTE ya da derin ven trombozu olan 677 vakalık EDITH çalışmasında antipsikotik kullanımı VTE gelişimi için kazanılmış bir risk faktörü olarak belirlenirken antidepresan kullanımı ile ilişkisi olmadığı tanımlanmıştır (Lacut ve ark. 2007). Tayvan'da VTE tanısı alan 2181 vakanın araştırılmasında 5-hidroksitriptamin geri alımını düşük oranda inhibe eden selektif serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve serotonin 5-HT_{2A} reseptör blokerlerinin VTE gelişimi için risk faktörü olabileceklerini belirlenmiştir (Wu ve ark. 2013). Sitalopram, essitalopram, mirtazapin kullanımı ile ilişkili PTE ya da VTE olguları bildirilmiş ancak venlafaksinle ilişkili bir olgu sunumuna rastlanmamıştır (Zhou ve ark. 2011, Kurne ve ark. 2004, Ginsberg 2006). Hatta bir olgu sunumunda pulmoner arterde sarkom olan ve pulmoner tromboemboli ile beraber depresif bozukluk gelişen olguda venlafaksin 225 mg/gün ile tedavisi yapılmıştır (Ferentinos ve ark. 2010).

Bu olgu sunumu ile son yıllarda başta şizofreni olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkta kullanımı hızla artan atipik AP'ler ile kimi zaman ani ölüme yol açabilen VTE arasındaki ilişkiye dikkat çekmek istedik. Literatür bilgilerine göre VTE riski atipik AP'lerle tedaviye başladıktan sonraki ilk aylarda daha yüksektir (Newcomer 2004). Eğer hastanın 5-HT_{2A} reseptör afinitesi yüksek bir AP ile geçirilmiş VTE atağı varsa, bir sonraki tedavisi planlanırken amisülpirid gibi afinitesi daha düşük bir AP tercih edilmesine dikkat edilmelidir. Ayrıca bu hastalar erken tanı ve tedavi amacıyla VTE açısından yakın izleme alınmalıdır.

Yazışma adresi: Dr.Ebru Altıntaş, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana, yurdagulebru@hotmail.com

KAYNAKLAR

Borras L, Eytan A, De Timary P ve ark. (2008) Pulmoner thromboembolism associated with olanzapine and risperidone. J Emerg Med, 35: 159-61.

De Clerk F, Somers Y, Mannaert E ve ark. (2004) Invitro effects of risperidone and 9- hydroxyrisperidone on human platelet function, plasma coagulation and fibrynolysis. Clin Ther, 26:1261-1273.

Dietrich- Muszalska A, Rabe-Jablonska J, Olas B (2010) The effects of the second generation antipsychotics and typical neuroleptic on collagen-induced platelet aggregation in vitro. World J Biol Psychiatry, 11: 293-299.

Doggen CJ, Smith NL, Lemaitre RN ve ark. (2004) Serum lipid levels and the risk of venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 24: 1970-1975.

- Ferentinos P, Rizos E, Christodouiou C ve ark. (2010) Multiple pulmonary thromboembolism and severe depression. *Gen Hosp Psychiatry*, 32:5605-5607.
- Greaves M (1999) Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet*, 353:1348-1353.
- Ginsberg DL (2006) Mirtazapine-risperidone combination associated with pulmonary thromboembolism and rhabdomyolysis. *Prim Psychiatry*, 13:25-26.
- Hagg S, Spigset O (2002) Antipsychotic induced venous thromboembolism: a review of the evidence. *CNS Drug*, 16: 765-776.
- Jick SS, Li L (2008) Antidepressant use and risk of venous thromboembolism. *Pharmacotherapy*, 28:144-150.
- Kamijo Y, Soma K, Nagai T ve ark. (2003) Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. *Circ J*, 67: 46-48.
- Kurue A, Ertugrul A, Anil Yagcioglu AE ve ark. (2004) Venous thromboembolism and escitalopram. *Gen Hosp Psychiatry*, 26:481-483.
- Lacut K, Le Gal G, Couturaud F ve ark. (2007) Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case control study. *Fundam Clin Pharmacol*, 21:643-650.
- Liperoti R, Pedone C, Lapane KL ve ark. (2005) Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med*, 165:2677-2682.
- Maly R, Masopust J, Hosak L ve ark. (2009) Four cases of venous thromboembolism associated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63:116-118.
- Molykie GD, Zebala LP, Caprini JA ve ark. (2000) A guide to venous thromboembolism risk factor assessment. *J Thromb Thrombolysis*, 9: 253-262.
- Newcomer JW (2004) Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clinical Therapeutics*, 26: 1936-1944.
- Parkin L, Skegg DC, Herbison GP ve ark. (2003) Psychotic drugs and fatal pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 12:647-652.
- Ray JG, Mamdani MM, Yeo EL (2002) Antipsychotic and antidepressant drug use in the elderly and the risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 88:205-209.
- Thomassen R, Vandenbrouke JP, Rosendaal FR (2001) Antipsychotic medications and venous thromboembolism. *Br J Psychiatry*, 179:63-66.
- Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M ve ark. (2003) Hyperprolactinemia in patients on antipsychotic drugs causes ADP-stimulated platelet activation that might explain the increased risk for venous thromboembolism: pilot study. *J Clin Psychopharmacol*, 23: 479-483.
- Wu CS, Chang CM, Chen CYJ ve ark. (2013) Association between antidepressants and venous thromboembolism in Taiwan. *J Clin Pharmacol*, 33:31-37.
- Zhou H, Tang Y, Yan Y ve ark. (2011) Antidepressant drugs and risk of venous thromboembolism: A case report and literature review. *Bull Clin Psychopharmacol*, 21:237-241.
- Zomberg GL, Jick H (2000) Antipsychotic drug use and risk of first time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet*, 356: 1219-1223.