

Fluoksetin Kullanımı Sırasında Ortaya Çıkan Hipertansiyon Olgusu

Hypertension as a Side Effect of Fluoxetine

Esra Yancar Demir¹, Tuba Aydemir Özcan²

¹Uz.Dr., Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ²Yrd.Doç.Dr., Nöroloji Anabilim Dalı, Ordu

ÖZET

Fluoksetin özgül serotonin geri alım engelleyicisi (SSRI) sınıfından bir antidepresandır. Rasemik bir karışım olup S enantiomeri, R enantiomerine göre farmakolojik olarak daha aktiftir. Klinik etkisinin serotonin geri emiliminin blokajına bağlı olduğu kabul edilmektedir. Güvenlik ve uygun yan etki profili kadar, çoklu reseptör afinitesinin düşük oluşu da fluoksetini ve diğer SSRI'ları trisikliklerden ayırır. SSG'lar olasılıkla santral sinir sistemindeki 5HT'yi arttırma yoluyla ajitasyon, anksiyete, uyku düzensizliği, titreme, seksüel disfonksiyon ve baş ağrısı ve bulantı yapabilir. Kardiyovasküler yan etkiler SSRI'lar arasında yaygın değildir. Ritim bozukluğundan başka en fazla bildirilen etki postural hipotansiyonu da içeren hipotansiyondur ve fluoksetin ile görülme oranı %29.3'dür. Literatür incelendiğinde, ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada prenatal fluoksetine maruz kalınması ile pulmoner hipertansiyon arasında ilişki gösterilmesine karşın, fluoksetin doz artışının yol açtığı hipertansiyon olgusuna rastlanmamıştır. SSRI'lar içinde sadece essitalopram ile gelişen bir hipertansiyon olgusu bildirilmiş ancak nedene yönelik bir açıklama getirilememiştir. Bu makalede daha önce tanı konmuş hipertansiyon ve benzeri kronik bir hastalık öyküsü ile ek ilaç kullanımı olmayan 48 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur. Hastaya depresyon tanısıyla fluoksetin başlanmış, belirtilerinde yeterli düzelme olmayınca fluoksetin dozu 40 mg'a çıkılmıştır. Ancak doz artışının hemen ardından hastada tansiyon yüksekliği meydana gelmiş ve doz tekrar 20 mg'a inilince kan basıncı değerleri normal seviyelere gerilemiştir.

Anahtar Sözcükler: Fluoksetin, hipertansiyon, yan etki.

SUMMARY

Fluoxetine is an antidepressant of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) class. Racemic fluoxetine consists of R- and S-fluoxetine. Its S-enantiomer is pharmacologically more active. Fluoxetine's mechanism of action is primarily that of an SSRI. Security and favorable side-effect profile, as well as the lack of affinity for multiple receptors which are mediated by adverse effects associated with TCA separate fluoxetine and other SSRI's from TCA. SSRI's possibly induce agitation, anxiety, sleep disturbance, tremor, sexual dysfunction, headache, and nausea by increasing 5HT in central nervous system (CNS). Cardiovascular side effects are not common among SSRI's. Mostly reported side effects, except arrhythmia, are hypotension and its incidence is 29.3%. In the literature, a study conducted on rats, the relationship between prenatal exposure to fluoxetine and pulmonary hypertension has been shown, however there is no case of hypertension following dose increase. In literature, there is no reports about relationship between fluoxetine and hypertension. Among SSRI's, there is only one reported hypertension case during essitalopram usage and its causal link was declared to be unclear. Here we report a 48- years-old woman diagnosed with depression and treated with fluoxetine who has developed hypertension following the dose increase to 40 mg/day. After decreasing the dosage to 20 mg/day the blood pressure returned to normal range.

Key Words: Fluoxetine, hypertension, side effect.

(*Klinik Psikiyatri* 2013;16:126-128)

GİRİŞ

Fluoksetin ilk kullanımına başlanan özgül serotonin geri alım engelleyicisidir. Rasemik bir karışım olup S enantiomeri, R enantiomerine göre farmakolojik olarak daha aktiftir. Klinik etkisinin serotonin geri emiliminin blokuna bağlı olduğu kabul edilmektedir. Antidepresan etkisi yanında antiobsesyonel ve antibulimik etkisi de vardır (Yüksel 2003).

Güvenlik ve uygun yan etki profili olduğu kadar multipl reseptöre afinite azlığı ki bu TCA ile ilişkili advers etkilere aracılık eder, fluoksetin ve diğer SSRI'ları TSA'dan ayırır. SSRI'lar olasılıkla santral sinir sistemindeki 5-HT'yi arttırma yoluyla ajitasyon, anksiyete, uyku düzensizliği, titreme, seksüel disfonksiyon ve baş ağrısını indükleyebilir, GIS motilite değişikliği ve bulantı yapabilir (Rosenbaum ve Tollefson 2004).

Ekstrapiramidal sistem belirtileri en çok fluoksetin ve fluvoksamin ile ortaya çıkar. Fluoksetin ile ataksi, hiperkinezi, distoni, akatizi, koordinasyon bozukluğu, ense sertliği ve diğer parkinsonizm belirtilerinin yanısıra nadiren; nöbetler, fotofobi, myoklonus, tinnitusmigren, hipoestezi, nevralji, nöropati ve akut beyin sendromu bildirilmiştir (Hariri ve Ceylan 2003).

Literatür incelendiğinde ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada prenatal fluoksetine maruz kalınması ile pulmoner hipertansiyon arasında ilişki gösterilmesine karşın (Fornara ve ark. 2007), fluoksetin doz artışının yol açtığı bir hipertansiyon olgusuna rastlanmamıştır. Bu makalede depresyon tanısıyla fluoksetin başlanan ve dozun 40 mg'a çıkılması sonucu tansiyon yüksekliği meydana gelen ve doz tekrar 20 mg'a inilince kan basıncı değerleri normale inen bir olgu sunulacaktır.

OLGU

H.Ö 48 yaşında bayan hasta, öğretmen 08.11.2010 tarihinde yaklaşık 1.5 aydır devam eden keyifsizlik, mutsuzluk, uykusuzluk, sinirlilik ve gerginlik şikayetleri ile polikliniğe başvurdu. Hayattan eskisi kadar keyif almadığını, geleceğe dair karamsarlaştığını ve alıngan olduğunu söylüyordu. Kendi kendine bu olumsuz hislerinin üstesinden gelmeye çalıştığını ama artık bunları tek başına aşamaya-

cağını fark ettiği için tedaviye başvurduğunu ifade ediyordu.

DSM-IV'e Major Depresif Bozukluk tanısı konan hastaya fluoksetin 20 mg/gün başlanıp aylık kontrollere çağrıldı. 1 ay sonraki kontrolde Global Değerlendirme Ölçeğine göre %50'nin üzerinde iyilik hali tarifleyen hastanın devam eden en belirgin şikayeti sinirlilik ve tahammülsüzlüktü.

18.01.2011'deki 3. kontrolde de sinirliliğinin devam ettiğinden yakınan hastanın fluoksetin dozu 40 mg/gün'e çıkıldı. Fluoksetin dozu 40 mg/gün'e çıkıldıktan 2 hafta sonra tekrar polikliniğe başvuran hasta ilacın dozunu arttırdıktan sonra enseden başlayan ağrı ve basınç nedeniyle ölçtüğü tansiyon değerlerinin 3 gün boyunca 180-190/100-110 arasında seyrettiğini bu nedenle de ilacı tekrar 20 mg/gün'e indirmek zorunda kaldığını ve bu doz düşüşünden sonra bir daha tansiyon yüksekliği yaşamadığını belirtti.

Hastanın yapılan tetkiklerinde; WBC: 12.50, HGB: 10.20 g/dL, HCT: 33.20%, PLT: 301.90, Glukoz: 103 mg/dl, Üre: 22 mg/dl, Kreatinin: 0.67 mg/dl, Ürik asit: 4.6 mg/dl, AST: 18 U/l, ALT: 12 U/l, LDH: 366 U/l, Alkalen fosfataz: 240 U/l, GGT: 16 U/l, Total Kolesterol: 181 mg/dl, HDL: 56 mg/dl, LDL: 91 mg/dl, TG: 168 mg/dl, Ca: 9.9 mg/dl, Na: 138 mmol/l, K: 4.99 mmol/l, Cl: 104 mmol/l, TT3: 2.00 ng/dl, TT4: 11.47 microg/l, TSH: 2.15 microU/ml, akciğer grafisi ve EKG'si olağandı. Tetkiklerinden de anlaşılacağı üzere hafif anemisi dışında herhangi bir patoloji saptanmadı.

Daha önce tanı konmuş hipertansiyon ve benzeri kronik bir hastalık öyküsü, ek ilaç kullanımı bulunmayan hastadan bir ay boyunca tansiyonunu her gün ölçüp değerleri not etmesi istendi. Kontrolde tuttuğu tansiyon çetelesinde anormal bir değer saptanmadı ve ilaç dozu tekrar 40 mg'a çıkılıp ölçüme devam etmesi istendi. 2 gün sonra telefonla polikliniğe ulaşan hasta enseden başlayan ağrı ve basınç hissini tekrar oluştuğunu ve ölçtüğü tansiyon değerinin 170/110 olduğunu söyledi. Bunun üzerine polikliniğe çağrılan hastanın ilacı sertralinele değiştirildi. Şu anda 150 mg/gün sertralinle kullanılan hastada bu etken maddeyle bugüne kadar bir tansiyon yüksekliği yaşanmadı.

TARTIŞMA

Hastada 20 mg/gün fluoksetin alırken hipertansiyona ait bir yakınmanın olmaması, ilaç dozu 40 mg/güne çıkılınca ani kan basıncı yüksekliğinin ortaya çıkması ve doz 20 mg/güne inilince tansiyon değerlerinin yine normal sınırlarda seyretmesi hastadaki kan basıncı yüksekliğinin fluoksetin dozunun artışına bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Hastanın tedavi başlamadan önceki tansiyon değerleri bizzat tarafımızdan ölçülmüş olmamakla birlikte, eşinin Panik Bozukluk hastası olması nedeniyle sık sık tansiyonunu ölçtüğü, bu esnada kendisinin de zaman zaman tansiyon ölçümlerini yaptığı ve bu güne kadar tansiyon değerlerinde bir yükseklik saptamadığını bildirmiş olması hastanın daha önce farkına varmamış olabileceği dönemsel hipertansiyon ihtimalinide kısmen azaltmaktadır.

Literatür incelendiğinde fluoksetinin hipertansiyona yol açtığına dair bir bilgiye rastlanmamıştır. SSRI'lar içinde sadece essitalopramla gelişen bir hipertansiyon vakası bildirilmiştir ve bunun nedene yönelik bir açıklama getirilememiştir (Korkmaz ve Korkmaz 2011).

Kardiyovasküler yan etkiler SSRI'lar arasında yaygın değildir. Ritim bozukluğundan başka en fazla bildirilen etki postural hipotansiyonu da içeren hipotansiyondur ve fluoksetinle görülme oranı %29.3'dür (Thase 1998). Ayrıca gebelerde 3. trimesterde fluoksetin kullanımıyla infantta pulmoner hipertansiyon gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar yapılmıştır (Chambers ve ark. 2006). Chambers ve ark. 2006'da 377 gebe üzerinde

yaptıkları çalışmada infantta gelişen pulmoner hipertansiyon için öne sürülen olası mekanizmalardan akciğerlerin antidepressan ilaçlar için bir rezerv görevi görmesi ve SSRI'ların önemli bir kısmının akciğerlerde birikmesinin daha akla yatkın olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu hipotez serotoninin yalnızca vazokonstrüksiyonla pulmoner-vasküler direnci arttırmadığı, aynı zamanda akciğer düz kasları üzerinde mitojenik ve komitojenik etkileri olduğu ve fetusun kan dolaşımındaki yüksek düzeydeki serotonin ve fetus akciğerinde biriken serotoninin düz kas hücrelerinde proliferasyona sebep olarak pulmoner hipertansiyona sebep olabileceği düşüncesine dayanmaktadır.

Yaygın olarak kullanılan serotonin ve noradrenalin geri alım engelleyicisi olan venlafaksin kan basıncı üzerinde etkisi olduğu bildirilmiştir. Venlafaksin bu etkisi noradrenerjik yapısı ile bağlantılandırılmaktadır. Venlafaksin noradrenerjik etkinliği doz ile ilişkili bulunmuş, doz artışı ile noradrenerjik aktivitenin arttığı bildirilmiştir (Feighner 1995, Price ve ark. 1996).

Fluoksetinin kan basıncı üzerine olan etkisini ortaya koyabilmek için prospektif randomize klinik çalışmalara ve geniş serili olgu bildirimlerine ihtiyaç vardır.

Yazışma adresi: Dr. Esra Yancar Demir, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ordu, edyancar@yahoo.com

KAYNAKLAR

Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ ve ark. (2006) Selective Serotonin-Reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*, 354:579-587.

Feighner JP (1995) Cardiovascular safety in depressed patients focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 56:574-579.

Fornaro E, Li D, Pan J ve ark. (2007) Prenatal exposure to fluoxetine induces fetal pulmonary hypertension in the rat, *Am J Respir Crit Care Med*, 176:1035-1040.

Hariri AG, Ceylan ME (2003) Depresyonda ilaç tedavisi özgül serotonin gerilim engelleyicileri. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi*, 7:339-345.

Korkmaz S, Korkmaz H (2011) Essitalopramla gelişen hipertansiyon. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 22:61.

Price JS, Waller PC, Wood SM ve ark. (1996) A comparison of the post marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol*, 42:757-763.

Rosenbaum JF, Tollefson GD (2004) Fluoxetine in *Textbook of Psychopharmacology*, Schatzberg AF, Nemeroff CB (Ed), Washington DC, American Psychiatric Press, s.231-246.

Thase ME (1998) Effects of venlafaxine on blood pressure; a metaanalysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry*, 59:502-508.

Yüksel N (2003) Antidepressan ilaçlar, in *psikofarmakoloji*. Yüksel N (Ed), Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s.233.