

Olgu sunumu

Tek Doz Venlafaksin Kullanımına Bağlı Gelişen Nöroleptik Malign Sendrom

(Neuroleptic malignant syndrome that develops with using of a single dose venlafaxine)

Bahadır KÖSEM

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Nöroleptik malign sendrom (NMS) antipsikotik tedavinin nadir görülen fakat potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. NMS çoğunlukla kendisini ekstrapiramidal bulgular, hiperrefleksi, bilinç ve kan basıncı değişiklikleri şeklinde gösteren bir tablodur. Ateş, kas rijiditesi, tremor, otonomik disregülasyon bulguları, mental durum değişikliği ve laboratuvar anomalileriyle (yükselmiş kreatin fosfokinaz, polimorfonükleer lökositozis, yükselmiş karaciğer enzimleri ve myoglobinüri) karakterize bir tablodur. Genellikle antipsikotik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar. Biz bu yazıda tek doz venlafaksin alımına bağlı gelişen nöroleptik malign sendrom vakasını sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Nöroleptik malign sendrom; venlafaksin; serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri

ABSTRACT

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare but potentially life-threatening complication of antipsychotic medication. NMS shows itself with extrapyramidal symptoms, hyperreflexia, changes in consciousness and blood pressure. It is a condition that's characterized by fever, muscular rigidity, tremor, the autonomic dysregulation symptoms, mental status changes and laboratory abnormalities (elevated creatine phosphokinase, polymorphonuclear leucocytosis, elevated liver enzymes and myoglobinuria). NMS is commonly triggered by antipsychotic drug use. Herein we aimed to present a case report about neuroleptic malignant syndrome that develops with using of a single dose venlafaxin.

Key Words: Neuroleptic malignant syndrome; venlafaxine; serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors

GİRİŞ

Nöroleptik malign sendrom (NMS) ilk kez 1956 yılında tanımlanmış olup antipsikotik tedavinin nadir görülen fakat hayatı tehdit eden bir komplikasyondur^{1,2}. NMS çoğunlukla kendisini ekstrapiramidal bulgular, bilinç değişikliği, kan basıncı değişiklikleri ve hiperrefleksi şeklinde gösteren bir tablodur³. Ateş, kas rijiditesi, tremor, otonomik disregülasyon bulguları, mental durum değişikliği ve laboratuvar anomalileriyle (yükselmiş kreatin fosfokinaz, polimorfonükleer lökositozis, yükselmiş karaciğer enzimleri ve myoglobinüri) karakterize bir tablodur⁴. NMS görülme sıklığı %0,02-2,44 arasında olup mortalite oranı ise %10 civarındadır⁵.

Antipsikotikler, antiemetikler (proklorperazin), pro-peristaltik ajanlar (metoklopramid), anestetikler (droperidol), sedatifler (prometazin), trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRIs) kullanımıyla ilişkili NMS olguları bildirilmiştir⁶⁻¹⁰. Venlafaksin tek doz kullanımına bağlı olduğu düşünülen NMS olguları literatürde yer almaktadır^{11,12}.

Bir serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü (Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs) olan venlafaksin dual etki ile sinaptik aralıkta hem serotoninini hem de norepinefrini arttırabilir. Venlafaksin gerialım etkilerinin doz bağımlı olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.

Düşük dozlarda (<150 mg/gün) sadece serotonin gerialımını inhibe ederken, 150-300 mg/gün dozlarında hem serotonin hem de noradrenalin geri alımını inhibe eder. Yüksek dozlarda (>300 mg/gün) serotonin ve norepinefrinin yanısıra dopaminerjik nörotransmisyonu da etkiler¹³.

Ayrıca serotoninin dopamin üzerine olan baskılayıcı etkisi SSRIs ve SNRIs'nin neden olduğu ekstrapiramidal yan etkilerden sorumlu tutulmuştur¹¹⁻¹⁴. Biz bu olgu sunumumuzda tek doz venlafaksin alımına bağlı gelişen nöroleptik malign sendrom vakasını sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

İki haftadır devam eden içine kapanıklık şikayeti nedeni ile başvurduğu psikiyatri hekimi tarafından venlafaksin 75 mg/gün (Effexor XR 75 mg) başlanan kadın hastada tek doz 75 mg venlafaksin alımından 24 saat sonra terleme, bilinç bulanıklığı, apati, katatoni, akinezi, sürekli uyuma isteği, iştahsızlık, solunum sıkıntısı ve oral alım bozukluğu ortaya çıkıyor. Bu semptomları ile hastanemiz acil servisine getirilen hastada yüksek ateş (38,5 °C), normal sınırlarda arteriyel kan basıncı (100/70

Yazışma adresi:

Dr. Bahadır KÖSEM
Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ANKARA
e-mail: bahadir.kosem@gmail.com
Yazının geldiği tarih : 10.04.2014
Yayına kabul tarihi : 28.03.2014

mmHg), taşikardik nabız (165/dk) ve artmış solunum sayısı (30/dk) tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde kreatin kinaz (CK) 930 IU/L, kan üre nitrojen (BUN) 49 mg/dL, kreatinin 1,9 mg/dL, sodyum (Na) 174 mEq/L³, potasyum (K) 4 mEq/L, lökosit sayısı 12700/mm³, trombosit sayısı 53000/mm olarak ölçülmesi üzerine yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Yoğun bakıma yatışında Glasgow koma skoru (GKS) 9 olarak belirlendi. Hastanın beyin, göğüs ve batin tomografisi incelemelerinde herhangi bir patolojik bulgu mevcut değildi. Arteriyel kan gaz analizinde pH 7,235, PO₂ 51,2 mmHg, PCO₂ 45,5 mmHg idi. Hastada NMS'ye ait 4 major (ateş, CK düzeyinde yükselme, otonomik disregülasyon, değişmiş bilinç durumu) ve 2 minor (solunum sıkıntısı ve lökosititoz) kriter mevcuttu.

Hastadaki NMS semptom ve bulgularının venlafaksin tedavisi ile ilişkili olabileceği düşünülerek venlafaksin kesildi. Klinik izlemde hastanın vital bulguları monitorize edildi. Maske ile oksijen (2-4 l/dk) verilmesine başlandı. Sıvı açığı ve elektrolitlerine göre uygun mayi tedavisi başlandı. Soğuk uygulama ve antipiretik tedavi yapıldı. NMS tedavisi için bromokriptin toplam 10 mg/gün dozda, 4x2,5 mg şeklinde başlandı. Hastanın yatışının 3. gününde trombosit sayısının 25000/mm³'e kadar düşmesi üzerine 2 ünite aferez trombosit süspanasyonu verildi. Hastanın yatışının 5. gününde CK 2943 IU/L değerlerine pik yaptı. Takip eden günlerde hemotolojik ve biyokimyasal inceleme sonuçları düzelerek normal sınırlar içerisinde izlendi. Glaskow koma skoru 15'e yükselen, semptomları ortadan kalkan ve vital bulguları stabil olan hasta yatışının 13. gününde yoğun bakım ünitesinden taburcu edildi.

TARTIŞMA

NMS, daha çok antipsikotiklere bağlı görülür ve antipsikotik ilaç tedavisinin herhangi bir anında ortaya çıkar. Sıklıkla tedavinin başlangıcından veya özellikle yüksek dozlarla doz artırımından 24-72 saat sonra veya parenteral kullanımda görülme eğilimindedir¹⁵. Nigrostriatal yolak, mezokortikal yolak ve hipotalamik nukleustaki dopamin (D2) reseptörlerinin blokajının NMS'nin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Dopamin blokajı ile birlikte serotonin, norepinefrin, gamma-aminobutyric acid (GABA) ve asetilkolin dengesindeki bozuklukların da son zamanlarda patogenezinde yer aldığı ileri sürülmektedir¹⁶. Klinik olarak bilinç durumu değişiklikleri (konfüzyon, koma, katatoni), hipertermi, yükselmiş veya labil kan basıncı, diaforez, disfaji, inkontinans, kurşun-boru rijiditesi, akinezi veya distoni, kaba tremor ve nadiren dişli çark, rabdomyoliz, myoklonus yer almaktadır.

Tüm bulgular her zaman bir arada bulunmayabilir. Kreatin fosfokinaz (CPK) artışı, lökositoz ve myoglobüri sık rastlanan laboratuvar bulgularıdır¹⁷.

NMS tanısında 4 major ölçüt veya 3 major, 3 minor ölçütün yeterli olduğu Nierenberg nöroleptik malign sendrom tanı ölçütleri kullanılır (Tablo 1)¹⁸. NMS akut ve ölümcül tıbbi komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Otonomik instabilite, donuklaşmaya (obtundation) veya disfajiye ikincil aspirasyon pnömonisi, beyin hasarı, akut renal yetmezlik, rijiditeye ikincil pulmoner embolizm, pnömomediastenum, konvülsiyon, myokardial enfarktüs, fatal aritmi, trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma ve solunum yetmezliği yer almaktadır¹⁹. Nöroleptik malign sendromda genel mortalite oranı %4-20 arasındadır. Böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda oran %50'ye çıkmaktadır^{15,20}.

Tablo 1. Nierenberg Nöroleptik Malign Sendrom Tanı ölçütleri¹⁸

Zorunlu ölçütler

1. Son zamanlarda antipsikotik tedavi kullanımı
2. Son zamanlarda diğer dopaminerjik ajan kullanımı
3. Son zamanlarda dopaminerjik bir agonistin kesilmesi

Major ölçütler

1. Hipertermi (sıcaklık diğer sebepler olmaksızın >38°C)
2. Musküler kurşun boru rijiditesi
3. Serum kreatin fosfokinaz (CK) düzeyinde yükselme (>3 fazla normalden)
4. Otonomik disregülasyon (iki veya daha fazlası; terleme, taşikardi, yükselmiş veya düşmüş kan basıncı)
5. Değişmiş bilinç durumu

Minor ölçütler

1. Otonomik disfonksiyonun diğer bulguları (inkontinans, aritmi, veya henüz major kriterler altında yer almayan özelliklerden bir tanesi),
2. Solunum sıkıntısı (takipne, dispne, hipoksemi, veya solunum yetmezliği)
3. Lökositoz (Beyaz küre sayısı>12000)
4. Ekstrapiramidal bulgular (tremor, dişli çark belirtisi, distoni, koreiform hareketler).

Nöroleptik malign sendromun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken çeşitli nörolojik ve metabolik bozukluklar, madde ve ilaçla ilişkili durumlardır. Ayırıcı tanıda serotonin toksik sendromu, malign katatoni ve antikolinergik deliryum ile ayırım yapılırken güçlük çekilmektedir. Lityum da tek başına nöroleptik malign sendroma neden olabilmektedir²¹.

Sıcak çarpması da ateş, ajitasyon ve konfüzyonla karakterize NMS ile karışabilen bir durumdur²².

Venlafaksin gibi dual etkili ilaçlarla serotonin gerilim blokajına nöradrenalin ve dopamin gerilim blokajı eklenmesi ve nörotransmitter sistemler arasında farmakolojik bir sinerji yaratarak klinik etkiyi artırabilmek ve yan etkileri azaltmak amaçlanmıştır^{13,23}. Venlafaksin günümüzde teda-

viye dirençli majör depresif bozukluklar, anksiyete bozuklukları ve kronik ağrı sendromlarında kullanılmaktadır. Genelde güvenli olan ilacın baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, gastrointestinal sorunlar, somnolans ve hafif kan basıncı yüksekliği gibi yan etkileri vardır²⁴. Venlafaksinle ilişkili NMS olgularında farmakolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamaktadır. NMS etiolojisinde tek doz venlafaksinle tetiklenen olguların yanısıra, yüksek doz venlafaksin ile antipsikotikle beraber venlafaksin verilirken ya da metadonla beraber venlafaksin verilirken hepatit geçiren hastada bildirilmiştir^{7,11,12}.

NMS gelişen hastalarda antipsikotik ve diğer sorumlu tutulan ilaçlar kesilmesi, destek tedavisi uygulanması, dopamin reseptör agonistleri (bromokriptin) veya dopaminerjik sistem fonksiyonlarını arttıracak ilaçların verilmesi, dantrolen (sarkoplazmik retikulum kalsiyum girişini inhibe ederek kas tonusunu ve ısı üretimini azaltır) ve

vücut sıcaklığını düşürmek için antipiretik ajanların verilmesi önerilmektedir²⁵. Bu hastalardaki en sık ölüm nedenleri arasında akut renal yetmezlik, pnömoni ve diğer pulmoner yetmezlik nedenleri, derin ven trombozuyla birlikte pulmoner embolizm, myokardial enfarktüs, sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşma ve ateş düşürmek için nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı sonucu gelişebilen gastrointestinal kanamalar yer almaktadır^{21,26}.

NMS, venlafaksin tedavisi ile ilişkili olabilir. Ağır klinik tablo sergileyen ve agresif tedavi gerektiren venlafaksin ile ilişkili NMS olgularının yoğun bakım ünitesinde yakın takibi ve tedavi edilmesi gerekir. Böylece potansiyel organ yetmezlikleri ve mortallite azaltılabilir.

Yazarın beyanı: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.
(Conflict of interest statement: None declared)

REFERANSLAR

- Védie C, Poinso F, Hemmi F, Rivet B. Major symptoms and differential diagnosis of neuroleptic malignant syndrome: three case reports. *Eur Psychiatry* 2000;15:334-7.
- Fekadu A, Bisson JI. Neuroleptic malignant syndrome: Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Behav Neurol* 2005;16:9-13.
- İşeri P, Selekler M. Neuroleptik malign sendrom. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:39-42.
- Delay J, Deniker P. Drug-induced extra-pyramidal syndromes. In *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 6: Diseases of the Basal Ganglia (Eds PS Vinken, GW Bruyn): 248-266. North-Holland, New York, Elsevier, 1968.
- Sarkar P, Natarajan C, Gode N. Prevalence of neuroleptic malignant syndrome in 672 consecutive male in-patients. *Indian J Psychiatry* 2009;51:202-5.
- Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2009;23:477-92.
- Caroff SN, Rosenberg H, Mann SC, Campbell EC, Sullivan KA. Neuroleptic malignant syndrome in the critical care unit. *Crit Care Med* 2002;30:2609-10.
- Langlow JR, Alarcon RD. Trimipramine-induced neuroleptic malignant syndrome after transient psychogenic polydipsia in one patient. *J Clin Psychiatry* 1989;50:144-5.
- Gupta S, Racaniello AA. Neuroleptic malignant syndrome associated with amoxapine and lithium in an older adult. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12:107-9.
- Tsai HC, Kuo PH, Yang PC. Fever, consciousness disturbance, and muscle rigidity in a 68-year-old man with depressive disorder. *Chest* 2003;124:1598-601.
- Nimmagadda SR, Ryan DH, Atkin SL. Neuroleptic malignant syndrome after venlafaxine. *Lancet* 2000;354:289-90.
- Lu TC, Chu PL, Wu CS, Tsai KC, Chen WJ. Neuroleptic malignant syndrome after the use of venlafaxine in a patient with generalized anxiety disorder. *J Formos Med Assoc* 2006;105:90-3.
- Redrobe, JP, Bourin M, Colombel MC, Baker GB. Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity. *Psychopharmacology* 1998;138:1-8.
- Goldberg RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors: infrequent medical adverse effects. *Arch Family Med* 1998; 7:78-84.
- Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ* 2003;169:43
- Doğan N, Kürşad H, Erdem AF, Kızılkaya M. Neuroleptik malign sendromda nadir etyolojik faktörler ve klinik seyir. *AUTD* 2003;35:23-6.
- Peloner AL, Levenson JL, Pandurang AK. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Serv* 1998; 49:1163-72.
- Mathews T, Aderibigbe YA. Proposed research diagnostic criteria for neuroleptic malignant syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999;2:129-144.
- Taniguchi N, Tanii H, Nishikawa T. Classification system of complications in neuroleptic malignant syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997;19:193-9.
- Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1989;50:18-25.
- Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:464-70.
- Simon HB. Hyperthermia. *N Engl J Med* 1993;329:483-7.
- Stahl MS. *Essential Psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University 2000; p:245-97.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. Eleventh ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003.
- Woods G, Taggart C, Boggs R, Cadden I. Neuroleptic malignant syndrome associated with quetiapine and venlafaxine use: a case report and discussion. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3:53-5.
- Mannaioni G, Baronti R, Moroni F. Gastrointestinal bleeding and massive liver damage in neuroleptic malignant syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2005;1:225-9.