



Paliperidon: Muhtemel Bir Perikardiyal Efüzyon Nedeni

Paliperidone: As a Possible Cause of Pericardial Effusion

Musa ŞAHPOLAT¹, Zekeriya KÜÇÜKDURMAZ², Önder KAVAKÇI¹, Recep KURT²

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

ÖZET

Risperidonun aktif metaboliti olan paliperidon piyasadaki yeni atipik antipsikotiklerden birisidir. Kontrollü klinik çalışmalarda paliperidonun şizofreni tedavisinde pozitif ve negatif belirtilerin azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalar ve vaka bildirimlerinde kardiyovasküler ve kardiyometabolik etkileri bildirilmiştir. Bugüne kadar paliperidonun ölümcül bir yan etki olan kardiyak tamponada yol açtığı bildirilmemiştir. Bu olguda on sekiz yıldır katatonik şizofreni tanısıyla takip edilen ve son 3 yıldır paliperidon 6 mg/gün kullanan 40 yaşındaki bir kadın hastada perikardiyal tamponad gelişimi sunulmaktadır. Paliperidonun terapötik dozlarda bile kardiyovasküler ve kardiyometabolik yan etkilerinin olabileceği tartışılmaktadır. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2014; 51: 169-171*)

Anahtar kelimeler: Paliperidon, perikardiyal efüzyon, antipsikotiklerin kardiyotoksik yan etkileri

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ABSTRACT

Paliperidone which is the active metabolite of risperidon is one of the novel antipsychotics. Controlled clinical studies proved its effectiveness on decreasing the positive and negative symptoms of schizophrenia. Some studies and case reports, reported its cardiovascular and cardiometabolic side effects. Cardiac tamponade, that may be mortal, wasn't reported as a side effect with paliperidone usage before. We present a 40 years old female with catatonic schizophrenia for eighteen years, whom was on 6 mg/day paliperidon for 3 years and presented with pericardial tamponade. We suggest that paliperidone may have cardiovascular and cardiometabolic side effects also in therapeutic doses. (*Archives of Neuropsychiatry 2014; 51: 169-171*)

Key words: Paliperidone, pericardial effusion, cardiotoxic side effects of antipsychotics

Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Atipik antipsikotiklerin günümüzde şizofreni ve bipolar bozukluk başta olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkta kullanımının giderek arttığı görülmektedir. Son yıllarda artan bilgi birikimi bu grup ilaçların kardiyak yan etkilerinin yaşamsal önemi olduğunu göstermiştir. Antipsikotiklere bağlı kardiyak yan etkiler arasında kilo alımı, lipid ve glukoz metabolizması bozuklukları, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, aritmi ve ani ölüm, kardiyomyopati, myokardit, perikardit, perikardiyal tamponad gibi pek çok klinik tablo yer almaktadır (1).

Antipsikotik ilaçlar kalp üzerinde, hem antiaritmik hem de aritmogenik etki gösterebilirler. Hipotalamustaki sempatik aktiviteyi antagonize etmeleri ve lokal anestezi özelliği göstermeleri sebebi

ile kalp hücre zarını stabilize ederler ve bu şekilde antiaritmik etki gösterebilirler. Antipsikotik ilaçların kalp üzerine koruyucu veya toksik olup olmadığı kullanılan ilaca, doza ve hastanın kardiyak durumuna bağlıdır (2).

Myokardit ve kardiyomyopati antipsikotiklerin nadir görülen ancak ölümcül olabilecek yan etkileri arasında yer almaktadır. Kardiyomyopati ve myokardit gibi her iki sorunun da en sık görüldüğü antipsikotik klozapin olmakla birlikte, diğer antipsikotiklerle de bu yan etkiler görülebilmektedir. Klozapine bağlı myokardit ve kardiyomyopati dışında çok nadir olmakla birlikte perikardit ve perikardiyal tamponad da bildirilmektedir. Klozapine bağlı perikarditin plöretik göğüs ağrısından kardiyak tamponada kadar değişebilen nitelikte klinik görünüm sergileyebileceği belirtilmekte, bildirilen hemen tüm vakalarda ilaç kesimiyle belirtilerin düzeldiği aktarılmaktadır (3).

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Dr. Musa Şahpolat, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Gsm: +90 507 751 76 06 E-posta: drms12@hotmail.com **Geliş tarihi/Received:** 03.02.2013 **Kabul tarihi/Accepted:** 12.02.2013

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.

Bu yazıda muhtemel paliperidon 6 mg/gün kullanıma bağlı perikardiyal effüzyon gelişen bir olgu sunulmakta ve olası kardiyak mekanizmalar tartışılacaktır.

Olgu

On sekiz yıldır katatonik şizofreni tanısıyla takip edilen ve son 3 yıldır paliperidon 6 mg/gün kullanan 40 yaşında kadın hasta üniversitemiz acil kliniğine nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenede genel durum orta, bilinç açık, arteriyel kan basıncı 80/60 mmHg, nabız sayısı 125 atım/dakika ve düzenli idi. Kalp sesleri derinden geliyordu. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Elektrokardiyografide ritmi sinüs idi ve QRS voltaj kaybı izlendi. Yapılan ekokardiyografik incelemede kardiyak tamponat bulguları saptanan hastaya tedavi amaçlı perikardiyosentez yapıldı. Hastanın özgeçmişinde kardiyak ya da sistemik ek hastalık öyküsü bulunmamaktaydı. Hastanın paliperidonla birlikte ek ilaç (psikotrop veya diğer ilaçlar) kullanım öyküsü yoktu. Perikardiyal efüzyona neden olabilen; perikardit, malinite, akut miyokard infarktüsü, son dönem böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kollajen vasküler hastalık, viral ve bakteriyel infeksiyonlar gibi nedenler için (4), enfeksiyon hastalıkları, nefroloji, romatoloji ve dahiliye bölümlerine konsulte edildi. Hastaya rutin biyokimya testleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, koagülasyon testleri, perikardiyal sıvı incelemesi ve kültürü testleri yapıldı. Rutin biyokimya testleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, koagülasyon testleri sonuçları normal idi. Olguda perikardiyal sıvı, eksuda özelliğindeydi, perikardiyal sıvı kültüründe üreme tespit edilmedi, perikardiyal sıvının sitolojik incelemesinde atipik hücre görülmedi. Sonuçlar ile yukarıda sayılan perikardiyal efüzyona neden olabilen tanımlar ekarte edildi. Perikardiyal efüzyon etiopatogenezini açıklayacak herhangi bir neden bulunamadı ve bu durumun muhtemelen paliperidon kullanımına bağlı olabileceği düşünüldü. Taburculuk sonrası paliperidon kesilerek hastaya aripiprazol başlandı doz kademeli olarak artırılarak 20 mg/gün'e çıkıldı. Aripiprazol başlandıktan itibaren hastanın altı ay süresince aylık kontrollerinde kardiyak tamponad semptomları yoktu ve transtorasik ekokardiyografi bulguları tamamen düzelmisti. BPRS 21 puan olarak değerlendirildi, ruhsal durum muayenesi ve nörolojik muayenesi normaldi. Halen olgunun takibi düzenli kontrollerle yapılmaktadır.

Tartışma

Risperidonun aktif metaboliti olan paliperidon piyasadaki yeni atipik antipsikotiklerden birisidir. Kontrollü klinik çalışmalarda paliperidonun şizofreni tedavisinde pozitif ve negatif belirtilerin azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür. İlaç, santral dopamin tip-2 (D2) ve serotonin tip-2 (5HT2A) reseptör antagonisti olarak terapötik etki göstermektedir. Adrenerjik ve histaminerjik reseptörlere antagonist etki gösterdiğinden bazı yan etkileri mevcuttur. Hastaların %2'sinden fazlasında

taşikardi, karın ağrısı, bulantı, ağız kuruluğu, ekstrapiramidal belirtiler, baş dönmesi, kaygı ve uyku hali gibi klinik yan etkiler görülebilmektedir (5).

Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada risperidona bağlı QT uzamasının nedeni olarak metaboliti olan paliperidon gösterilmiştir (6). Antipsikotik ilaçlara bağlı QT uzamasının altında yatan düzeneklerden birisi iyon kanallarının bloke edilmesi, depolarizasyonun yavaşlaması ve QRS aralığının uzamasıdır. Depolarizasyon sırasında sodyum kanallarını bloke eden ilaçların QRS'da kısmi uzamaya neden olduğu ve daha önceden kardiyak hastalığı olmayanlarda ani ölümle ilişkili olmadığı düşünülmektedir (5). Vigneault ve arkadaşlarının çalışmasında paliperidonun; kardiyak potasyum (K+) kanalları ile ilişkili bir proteini kodlayan human ether-a-go-gorelated gene (HERG) blokajı ile QT uzaması meydana getirdiği ve potansiyel olarak kardiyak açıdan güvensiz olduğu bildirilmiştir (7).

Atipik antipsikotiklere bağlı miyokardit, perikardit ve kardiyak efüzyon gibi kardiyotoksik etkilerin mekanizması halen kesin olarak açıklanamamış değildir. Hipotezlerin başında IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelmektedir. Bu hipotezin en önemli destekleyicisi klozapine bağlı kardiyotoksik etkilerde periferik eozinofilinin olması ve biyopsi sonuçlarında kalp kasında artmış eozinofil sayısıdır (8). Diğer önemli hipotez ise atipik antipsikotik olan klozapinin katekolamin seviyesini ve özellikle noradrenalin düzeyini arttırmasıdır. Artmış noradrenalinin; sol ventrikül disfonksiyonu olan takotsubo kardiyomyopatisinde önemli bir etken olması bu hipoteze kanıt olarak gösterilmektedir (9). Diğer daha az önemli mekanizmalar arasında sitokrom P450 1A2 ve 1A3 enzim eksikliği, kalsiyum bağımlı iyon kanalı blokajı, artmış inflamatuvar sitokin düzeyi ve selenyum düzeyinde azalma sayılabilir (10). Atipik antipsikotiklere bağlı kardiyak efüzyonun mekanizması şu an için tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen; bizim bu konudaki görüşümüz eldeki klinik verilere de dayanarak yukarıda bahsedilen birçok farklı mekanizmanın birbiriyle etkileşimi sonucunda ortaya çıkması muhtemel gibi gözükmektedir. Bu konu da yapılacak geniş araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu olguda kardiyak tamponadın paliperidona bağlı olabileceğini düşündüren nedenler arasında; hastanın ek ilaç kullanım ve ek hastalık öyküsünün olmaması, kardiyak ve metabolik açıdan hastanın probleminin ve risk faktörlerinin olmaması, ilaç kesilmesi ile klinik tablonun gerilemesi ve farklı ilaç kullanımına bağlı efüzyonun tekrar meydana gelmemesi sayılabilir.

Literatürde ilk defa olmak üzere, muhtemelen paliperidon kullanımına bağlı bir perikardiyal tamponad olgusu sunulmuştur. Bu hastaya yapılan advers ilaç reaksiyonu (AİR) değerlendirme testinin sonucuna göre AİR'nin paliperidona bağlı gelişmiş olması Naranjo'nun AİR olasılık skoruna göre 'olası' kategorisindedir. Paliperidona bağlı perikardiyal efüzyon gelişme olasılığının ne kadar olduğu şu anda bilinmiyor olsa da tablonun hayati tehlike riskinin yüksek olması nedeni ile özellikle ayaktan tedavi planlanan hastalarda kardiyovasküler ve kardiyometabolik açıdan dikkatli olunması gereklidir.

Kaynaklar

1. Yağcıoğlu EA, Ertuğrul A. Antipsikotik ilaçların kardiyovasküler yan etkileri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar Dergisi* 2011; 13:157-252.
2. Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns?. *Curr Pharm Des* 2004; 10:2463-75.
3. Layland JJ, Liew D, Prior DL. Clozapine-induced cardiotoxicity: A clinical update. *Med J Aust* 2009; 190:190-192.
4. Levis JT, Delgado MC. Hemopericardium and cardiac tamponade in a patient with an elevated international normalized ratio. *West J Emerg Med* 2009; 10:115-119.
5. Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, Eerdekens M. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007; 93:117-130.
6. Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J. QT prolongation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite paliperidone. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2012; 27:39-42.
7. Vigneault P, Kaddar N, Bourgault S. Prolongation of Cardiac Ventricular Repolarization Under Paliperidone: How and How Much?. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57:690-695.
8. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354:1841-1845.
9. Elman I, Goldstein DS, Eisenhofer G, Folio J, Malhotra AK, Adler CM, Pickar D, Breier A. Mechanism of peripheral noradrenergic stimulation by clozapine. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20:29-34.
10. Devarajan S, Kutcher SP, Dursun SM. Clozapine and sudden death [letter]. *Lancet* 2000; 355:841.