

Venlafaksinin Uzun Salınlımlı Formunun Kullanımı Sonucu Tetiklenen Epileptik Nöbet: Bir Olgu Sunumu

Epileptic Seizure Precipitated by Using Venlafaxine-Extended Release Form: a Case Report

M. Alpay ATEŞ, Ayhan ALGÜL, Ümit Başar SEMİZ, Ömer GEÇİCİ*, Onur NOYAN, Mesut ÇETİN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi, İstanbul

*Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye

ÖZET

Depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan venlafaksin nadir görülen yan etkilerinden birisi de epileptik nöbetlerdir. Bilindiği kadarıyla venlafaksin, özellikle uzun salınlımlı formunun terapötik dozlarda epileptik nöbete neden olduğuna dair bir olgu henüz bildirilmemiştir. Ayrıca antidepresan kullanan hastalarda nöbet geçirme sıklığı üzerine yapılan çalışmalarda, nöbet geçiren hastaların bir ya da daha fazla predispozan faktöre sahip olduğu belirtilmektedir. Epilepsi öyküsü olanlarda psikotrop ilaçların tedavi dozları dahi nöbetleri tetikleyebilmektedir. Bu çalışmada, önceden epilepsi öyküsü olup majör depresyon tanısı alan 34 yaşındaki bir erkek hastada, venlafaksin uzun salınlımlı formunun terapötik dozlarda dahi grand mal epileptik atakları tetikleyebileceği tartışılmıştır. Sonuç olarak; antidepresan tedavi başlanması düşünülen hastalar, nöbet geçirme riski açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Yatınlığı olan hastalara verilen antidepresan ilaçlar dikkatle seçilmeli ve yakından takip edilmelidir. (*Nöropsikiyatri Arşivi* 2008; 45: 62-4)

Anahtar kelimeler: Venlafaksin, majör depresyon, epileptik nöbet

ABSTRACT

Venlafaxine is one of the widely prescribed antidepressants used to treat major depression. One of the rarely seen side effects of venlafaxine is "epileptic seizure". Up to now, as far as we know, there has been no report about seizures precipitated by therapeutic dosage of the "Extended release (XR)" form of venlafaxine. In the studies regarding the incidence of seizure in patients treated with antidepressant, it has been reported that patients experiencing a seizure had one or more predisposing factors. Therapeutic dosages of the psychotropic drug may precipitate epileptic seizures in patients with a history of epilepsy. In this article we have reported a 34 year-old male patient diagnosed with major depression and a history of epilepsy, and highlighted the fact that the epileptic seizures were precipitated by the therapeutic dosages of the venlafaxine XR form in this patient. Finally, we propose that patients being considered for antidepressants should be thoroughly screened with regard to predisposing factors that could precipitate seizures. If the patients who have predisposing factors receive the antidepressants, these drugs should be prescribed very carefully and the situation should be monitoring. (*Archives of Neuropsychiatry* 2008; 45: 62-4)

Key words: Venlafaxine, major depression, epileptic seizure

Giriş

Depresyon tedavisinde kullanılan yeni kuşak antidepresanlar genellikle iyi tolere edilmektedir. Bununla beraber hemen tüm antidepresanların nöbet oluşturma riskleri bulunmaktadır (1). İlk olarak imipramin'in kullanılmaya başlandığı yıllarda ilaca bağlı epileptik nöbet vakaları gözlenmiştir. O dönemden itibaren antidepresanlar ve epilepsi arasında ilişki kurulmuş olup, antidepresan kullanımına bağlı epilepsi nöbetleri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır (2,3).

Venlafaksin, majör depresyon tedavisinde etkinliği ve emniyeti kanıtlanmış, yeni kuşak antidepresan ilaçlardan birisidir (4). Merkezi sinir sisteminde nöronal serotonin, noradrenalin ve daha düşük bir oranda dopamin geri alımını bloke ederek etki gös-

termektedir (5). Venlafaksin karaciğerde CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A3/4 gibi izoenzimlerin aktivitesini inhibe etmediği ve plâzma proteinlerine düşük oranda bağlandığı için, komorbid fiziksel hastalığı olan hastalarda da tercih edilmektedir (6).

Yapılan çalışmalarda venlafaksin ile tedavi edilen bazı hastalarda yan etki olarak epileptik nöbetlerin de ortaya çıktığı ve nöbetlerin genellikle 150 mg/gün dozunda görüldüğü bildirilmektedir (7-9). Bununla birlikte üretici firmanın venlafaksin XR formu ile yapılan 2363 kişilik çalışmasında hastaların hiçbirisinin nöbet geçirmedeği bildirilmektedir (1). Bu olgu sunumunda, epilepsi öyküsü olan ve majör depresif bozukluk nedeniyle venlafaksin XR tedavisi başlanan bir hastada tetiklenen epilepsi nöbetleri literatür ışığında tartışılmıştır.

Olgu

Otuz dört yaşında, ilköğretim mezunu, bekar, erkek hasta akciğer tüberkülozu şüphesi ile göğüs hastalıkları kliniğine yatırıldı. İntihar düşünceleri nedeniyle istenen psikiyatri konsültasyonu neticesinde DSM-IV tanı ölçütlerine göre majör depresif epizod tanısı ile hastaya venlafaksin XR 75 mg/gün tedavisi başlandı. Tüberküloz şüphesinin dışlanması üzerine hasta psikiyatri kliniğine nakledildi. Başlangıçtaki depresyon şiddetinde (HAM-D: 32) bir aylık tedaviye rağmen yeterli iyileşme sağlanamayınca (HAM-D: 28) venlafaksin XR'in dozu 150 mg/güne yükseltildi. Doz yükseltilmesinin ilk gününde hastada grand mal epileptik nöbet gözlemlendi. Ayrıntılı alınan anamnezde aslında hastanın yaklaşık bir ay önce başlanan venlafaksin XR tedavisinin 2. gününde de (doz 75 mg/gün) bayılmasının olduğu ancak epileptik nöbet olarak değerlendirilmediği anlaşıldı. Nöroloji konsültasyonunu takiben venlafaksin kesilerek, yerine fluoksetin 20 mg/gün ve okskarbazepin 600mg/gün tedavisine geçildi. Otuz günlük hospitalizasyon süresince epileptik bayılması olmayan hasta remisyona girmesi (HAM-D: 6) üzerine ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi.

Öyküsünde; çocukluğundan itibaren bayılmaları nedeniyle isimlerini tam olarak hatırlayamadığı antiepileptik ilaçlar kullandığı anlaşılmıştır. Son bir yıldır ilaç kullanımı olmayan hastada yaklaşık 3 yıldır bayılmalarının olmadığı öğrenilmiştir. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik saptanmamıştır. Vital muayene bulguları, fizik ve nörolojik muayenesi ve yapılan laboratuvar tetkiklerinde; tam kan, rutin biyokimya, bilgisayarlı beyin tomografisi tetkikleri normal olarak değerlendirilmiştir. EEG'sinde 20 dakikalık rutin uyanık incelemede bir defa 4-5 saniye süreli diken dalga kompleksini tespit edilmiştir. Ruhsal muayenesinde; özbakımı yetersiz, mizacı neşesiz, mimik ve jestleri çökkün, sosyabilitesi çekingen, uyku insomnia tarzında bozulmuş, iştah azalmış, dikkat azalmış, bellek hipomnezik, fikir akış hız ve ritmi yavaşlamış ve amacına geç varıyor, fikir içeriği yetersizlik, değersizlik düşüncelerine yoğunlaşmış, intihar düşünceleri şeklinde bozulmuş, duygulanımı neşesizlik tarzında artmış, davranışları psikomotor retardasyon tarzında azalmıştı.

Tartışma

Yeni kuşak antidepressanların (seçici serotonin gerilim inhibitörleri [SSGI], bupropion, mirtazapin vb.) terapötik dozlarıyla yapılan tedaviler sırasında epilepsi nöbeti ile karşılaşma riski %0.0-0.4 olup genel popülasyondaki ilk nöbet sıklığından farklı olmadığı bildirilmiştir (1,10). Ayrıca nöbet gelişimi, kullanılan antidepressanın dozuyla da ilişkili olup yüksek dozda ilaç alan hastalarda nöbet riski %4-30 gibi belirgin olarak artmaktadır (3).

Venlafaksin de yüksek dozlarda (>900 mg) epileptik nöbetleri tetikleyebileceği bildirilmektedir (11). Bununla birlikte fareler üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada, desipramin, imipramin, sertralin, bupropion ve venlafaksin nöbet tetikleme etkileri karşılaştırılmış, venlafaksin nöbet riskini artırmadığı gibi antikonvülzan etkilerinin olduğu ve epilepsi hastalarında tercih edilebileceği ileri sürülmüştür (7). Bilindiği kadarıyla bugüne kadar tek başına venlafaksin XR formunun terapötik dozda kullanımının epi-

leptik atağa yol açtığı bildirilmemiştir (1). Bizim olgumuzda ise venlafaksin XR formunun 75mg ve 150 mg'lık dozları tedavinin başlangıcında epileptik nöbete neden olmuştur. Ayrıca depresyon tedavisinde kullanılan antidepressanların EEG'de bozukluğa sebep olduğu gözlenmekte olup venlafaksinin terapötik dozlarda EEG'de epileptojenik aktivite oluşturmadığı, fakat intermitan yavaş dalga değişikliğine sebep olduğu belirtilmektedir (12). Bu anlamda nöbet öyküsü olan hastalara antidepressan başlandığı zaman başlanan ilacın prokonvulzif etkisini takip etmek için EEG ile takibi de faydalı olabilmektedir (13).

Antidepressan kullanan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, nöbet geçiren hastaların bir ya da daha fazla predispozan faktöre sahip olduğu belirtilmektedir. Predispozan faktörler; nöbet öyküsü, fiziksel rahatsızlıklar, ilaç etkileşimleri ve ilaç tedavisi olarak ele alınabilir. Bizim olgumuzda önceden epilepsi öyküsünün olması predispozan bir faktör olarak kabul edilebilir.

Nöbet öyküsü olan depresyon hastalarında hangi ilacın daha güvenli olduğuna karar vermek çok kolay değildir. İlaçların farklı reseptör afiniteleri, epilepsinin tipi ve hastanın geçmiş öyküsü bu seçimi etkilemektedir. SSGI verilen hastalarda serotonin seviyesi artmakta ve bu durum farklı reseptörlerin aktive olmasıyla hem antikonvülzan hem de prokonvülzan etki göstermektedir (14). Yapılan çalışmalarda SSGI'lerin epilepsi tanısı almış ve komorbid depresyonu bulunan hastaların tedavisinde güvenle kullanılabilirliği bildirilmiştir (15,16). Bizim olgumuzda da okskarbazepinle birlikte fluoksetin 20mg/gün kullanımı sonucu nöbet gözlenmemiştir. Yine epilepsi hastalarında SSGI'lerin venlafaksine göre daha güvenli olduğu belirtilmiş ve ilk tercih edilecek antidepressanlar arasında yer aldığı vurgulanmıştır (17).

Sonuç

Epilepsi öyküsü olan majör depresyon hastasında venlafaksin XR düşük dozlarda bile epileptik atakları tetiklemiştir. Bu bakımdan antidepressan kullanması düşünülen hastalarda özellikle bayılma öyküleri iyi sorgulanmalı ve nöbet geçirmelerine sebep olabilecek predispozan faktörler açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Nöbet öyküsü olan hastalara antidepressan ilaç verileceği zaman başlanan ilacın prokonvulzif etkisini görebilmek için EEG tetkiki önerilmekte olup bu hastaların sıkı takibi gerekmektedir. Ayrıca bu hastalarda nöbet açısından riski en düşük olan ilaç seçilmeli, en düşük etkin doz kullanılmalı ve hızlı doz yükseltmekten kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract* 2005;59:1435-40.
2. Edwards JG. Antidepressants and convulsions. *Lancet* 1979;2:1368-9.
3. Pisani F, Oteri G, Costa C et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002;25:91-110.
4. Ebrinc S, Çetin M, Özçubukçuoğlu A ve ark. Venlafaksin'in majör depresyonda etkinliği ve emniyeti: Bir açık çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1998;8:109-12.
5. Ruelas EG, Martinez AD, Ruiz RN et al. An open assessment of the acceptability, efficacy and tolerance of venlafaxine in usual care settings. *Curr Ther Res* 1997; 58:609-30.

6. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 4):4-11.
7. Eagles DA, Martillotti J, Mitchell HA et al. The effects of chronic norepinephrine transporter inactivation on seizure susceptibility in mice. Neuropsychopharmacology 2006;31:730-8.
8. Burnett FE, Dinan TG. Venlafaxine, Pharmacology and Therapeutic potential in the treatment of depression. Human Psychopharmacology 1998;13:153-162.
9. Ceylan ME, Abay E, Akkök A ve ark. Venlafaksin XR'in hafif-orta dereceli depresyondaki etkinlik ve güvenilirliğine ilişkin açık bir çalışma. Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2003;16:196-202.
10. Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. Epilepsia 1999;40(Suppl.10):48-56.
11. Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. QJM 2003; 96:369-74.
12. Sterr A, Padberg F, Amann B et al. Electroencephalographic abnormalities associated with antidepressants treatment: a comparison of Mirazapine, Venlafaxine, Citalopram, Reboxetine and amitriptyline. J Clin Psychiatry 2006;67:325-6.
13. Schmitz B. Antidepressant drugs: Indications and guidelines for use in epilepsy. Epilepsia 2002; 43(Suppl.2):14-18.
14. Ebert U. Basic Mechanisms of Psychotropic Drugs. Epilepsia 2002; 43(Suppl.2):2-7.
15. Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. Epilepsy Behav. 2007;10:417-25.
16. Seethalakshmi R, Krishnamoorthy ES. Depression in epilepsy: phenomenology, diagnosis and management. Epileptic Disord 2007;9:1-10.
17. Stephen Bazire, Psychotropic Drug Directory, pg.207-255, 2005.



TÜRK NÖROPSİKİYATRİ DERNEĞİ

Türk Nöropsikiyatri Derneği Bilimsel Araştırmaları Destekliyor!

Ord. Prof. Dr. İhsan Şükrü Aksel Ödülleri

Nöropsikiyatri Arşivi Dergisinde Haziran 2008 - Haziran 2009 tarihleri arasında yayınlanan nöroloji ve psikiyatri araştırma makaleleri jürimiz tarafından değerlendirilip Nöroloji ve Psikiyatri alanlarında teşvik ödülü verilecektir.

2008-2009 yılı ödül miktarı 5.000 YTL'dir.

Psikiyatri Ödül Jürisi

Prof.Dr. Mesut Çetin
Doç.Dr. Peykan Gökalgp
Doç.Dr. Timuçin Oral
Prof.Dr. Zeliha Tunca
Prof.Dr. Aylin Uluşahin

Nöroloji Ödül Jürisi

Prof.Dr. Gülden Akdal
Prof.Dr. Berrin Aktekin
Prof.Dr. Ayşe Altıntaş
Prof.Dr. A. Emre Öge
Prof.Dr. Ayşe Bora Tokçaer