Ahmet Şen
Yakup Tomak
Başar Erdivanlı
Aysel Kurt

Ketiapine Bağlı Gelişen Kardiyak Arrest ve Bilinç Kapanması

Intensive Care Management of a Case of Cardiac Arrest Following Ketiapine Use

Geliş Tarihi/Received: 31.08.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 13.10.2012
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 1300-5804

Ahmet Şen (✉), Yakup Tomak, Başar Erdivanlı
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Aysel Kurt
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
E-posta: ahmetseu@gmail.com

ÖZET Ketiapin depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antipsikotiktir. Santral sinir sisteminde, dopamin ve serotonin başta olmak üzere pek çok reseptörle etkileşen ketiapi, doza bağımlı olarak somnolans, koma ve hiperglisemi gibi çok farklı yan etkilere yol açabilir. QT uzamasına neden olarak taşikardi başta olmak üzere kardiyak disritmilere ve hatta kardiyak arreste yol açabilir. Histamin reseptörleri üzerindeki antagonizması sonucu bilinç ve solunum depresyonuna neden olarak mekanik ventilatör ihtiyacı yaratabilir. Bu olgu sunumunda, ketiapi kullanımı sonrası koma ve solunum depresyonu geliştiği düşünülen 80 yaşında erkek hastanın yoğun bakım ünitemizdeki takip ve tedavisini tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Ketiapin, kardiyak arrest, koma

SUMMARY Quetiapine is an antipsychotic commonly used in treatment of depression, bipolar disorders and schizophrenia. Quetiapine interacts with several receptors present in the central nervous system and therefore may cause diverse side effects like somnolence, coma or hyperglycemia. By prolonging QT interval, quetiapine may predispose the patient to tachycardia and other cardiac dysrhythmias and even cardiac arrest. Due to its antagonism on histaminergic receptors, quetiapine may cause respiratory depression and coma, necessitating mechanical ventilation support. On this paper, we discussed the management of an 80 year old male who is suspected to present with coma following quetiapine administration.

Key Words: Quetiapine, cardiac arrest, coma

16. Yoğun Bakım Kongresinde "Ketiapine Bağlı Gelişen Kardiyak Arrest ve Bilinç Kapanması" başlığıyla poster olarak sunulmuştur

Giriş

Ketiapin depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni tedavisi için yaygın olarak kullanılan antipsikotik bir ajandır. Ketiapin santral sinir sisteminde dopamin ve serotonin başta olmak üzere pek çok reseptörle etkileşir (1). Oral alım sonrası hızla absorbe olarak, pik plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içerisinde ulaşır. Karaciğerde metabolize olup primer idrar ile

atılır (2). Antipsikotik kullanımı sırasında EKG değişiklikleri mortalite ve morbidite açısından önemli bir belirleyici olabilir. Epidemiyolojik ve vaka kontrol çalışmaları antipsikotik tedavinin ani ölüm oranlarını artırdığını göstermektedir (3). Mortal seyreden vakalarda sıklıkla kardiyak disritmi ve hipertansiyon öyküsü olduğu gözlenmiştir (4). Atipik antipsikotik olan ketiapi, doza bağımlı olarak taşikardi, somnolans, hiperglisemi, QT uzaması ile kardiyak aritmi ve arreste neden olabilmektedir (5).

Ketiapin beyinde serotonerjik 5HT1A ve 5HT2A, 5HT2C, 5HT7, dopaminerjik D1 ve D2, histaminerjik H1, adrenerjik α 1 ve α 2 ve yüksek serum konsantrasyonlarında M1 muskarinik asetilkolin reseptörlerine antagonistik etki gösterir (6). Dolayısıyla klinikte uygulandığı dozlarda, dopamin, serotonin, adrenerjik antagonizma gösteren, önemli bir antikolinerjik yan etkiye neden olmaksızın güçlü bir antihistaminik etki gösteren bir ilaçtır. Antipsikotik etkileri 5HT2A ve D2 reseptör antagonizmasına bağlı oluşur. Atipik etkilerinin D2 reseptörlerine bağlanmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Fakat D2 reseptörlerine geçici olarak ve çok kısa süreyle bağlandığından, nigrostriatal ve tuberoinfundibular yollarda dopamin salınımını etkilemediği gösterilmiştir. Bu nedenle ekstrapiramidal yan etkiler ve prolaktin salınımında artış görülmemektedir. Alfa1 adrenerjik ve H1 histaminerjik reseptörlere daha uzun süre bağlandığından dolayı, ketiapi uygulaması sonrası sıklıkla hipotansiyon ve sedasyon hali gözlenmektedir (1). Klinik uygulamada, H1 reseptör antagonizmasına bağlı olarak sedasyon riskinin ortostatik hipotansiyondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7).

Alzheimer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon (HT) tanıları olan 80 yaşında erkek hastanın antipsikotik kullanımı sonucu oluşan kardiyak arrest ve sonrasında yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip ve tedavilerini tartışmayı amaçladık.

Olgu

Düşme sonucu sol 4-6. kotalarda fraktür + sol pnömotoraks nedeniyle toraks tüpü takılarak göğüs cerrahi servisine yatırılan hastanın kraniyal tomografisinde travmaya bağlı herhangi bir bulguya rastlanmadı. KOAH, Alzheimer hastalığı ve hipertansiyon öyküsü olan hasta düzenli ilaç kullanmamaktaydı. Servisteki takibinde bilinci açık, spontan soluyan hastanın vital bulguları stabil seyretti. Ajitasyon ve kooperasyon güçlüğünden dolayı yatışının 2. gününde psikiyatri kliniği tarafından ketiapi 150 mg tb 1x1 akşam po tedaviye eklendi. Yatışının 3. gününde, ketiapi alımından yaklaşık 1 saat sonra kardiyak arrest gelişmesi üzerine atropin 3 mg iv ve adrenalin 1 mg iv uygulandı, ventriküler fibrilasyon gelişen hasta 2 kez 360 J ile defibrile edilerek sinüs ritminde (140/dk) spontan dolaşım (TA: 80/40 mmHg) sağlandı. Şuuru kapalı, pupilleri mid-dilate, ışık refleksi +/+, spontan solunumu olmayan hasta entübe edilerek 6 l/dk O₂ desteğinde ambulanarak cerrahi YBÜ'ne alındı, SIMV modunda mekanik ventilatöre (MV) bağlandı (FiO₂: %50, TV: 550 ml, I/E: 1/2, F: 10/d, PEEP: 5 cmH₂O). Nörolojik muayenede pupiller mid-dilate, ışık refleksi +/+, sözel uyaranlara cevap yok, ağrılı uyarana fleksör cevap vardı (Glasgow koma skalası [GKS]: 5). Tansiyon değerlerinin düşük seyretmesi üzerine dopamin infüzyonu (10 mcg/kg/dk) başlandı. İnotrop tedavi ve iv hidrasyon sonucu tansiyonu yükselen hastaya perlinganit infüzyonu (0,5 mcg/kg/dk) ile

antihipertansif tedavi başlandı. İlk gün deksmedetomidin infüzyonu (0,07 mcg/kg/dk) ile sedatize edildi. Entübasyonun 2. gününde deksmedetomidin infüzyonu kesilen hastada uyanma gözlenmedi (GKS: 5), nazogastrik sonda ile nazoenteral beslenme başlandı. Emboli şüphesi ile çekilen kraniyal ve toraks tomografisinde patoloji saptanmadı. Şuurunda açılma olmayan ve GKS değeri 4'e gerileyen hastanın 7. gününde çekilen kontrol kraniyal tomografisi de normal olarak değerlendirildi. Hastaya 13. gününde KBB kliniği tarafından sedoanaljezi altında cerrahi trakeotomi açıldı. Yatışının 60. gününe dek ASB/CPAP modunda (FiO₂: %30, PEEP: 5 cmH₂O, PIP: 12 cmH₂O) takip edilen hasta bu günden itibaren T-parçası ile 2 l/dk O₂ desteğinde spontan soluyarak takip edildi ve genel cerrahi kliniği tarafından sedoanaljezi altında perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) açılarak takibeden günden itibaren enteral beslenmesine devam edildi. Yatışının 70. gününde çoklu organ yetmezliği bulguları gözlenen hastanın idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saat'in altına düştü, iv mayı ve inotrop desteğine rağmen tansiyonu düşük seyretti, karaciğer enzimlerinde ve üre, kreatinin değerlerinde yükselme gözlemlendi. Tüm medikal desteğe rağmen yatışının 72. gününde kardiyak arrest gelişti, resüsitasyona yanıt alınamadı.

Tartışma

Tıbbi geçmişinde KOAH, kontrolsüz hipertansiyon, atriyal fibrilasyon ve Alzheimer hastalığı mevcut olan olgumuzda, akşam saatlerinde oral ketiapi uygulamasından yaklaşık bir saat sonra sinüzal taşikardiyi takiben kardiyak arrest gelişti.

KOAH mevcut olan hastada, ketiapiye bağlı oluşan sedasyon nedeniyle hipoksemi gelişmiş olma ihtimali vardır. Yaygın kot fraktürüne bağlı ağrı ve solunum sıkıntısı da hipoksemiye kolaylaştırmıştır. Mevcut atriyal fibrilasyon zemininde, ketiapi kardiyak disritmiyi tetiklemiş veya alevlendirmiş olabilir. Hastanın yaşının ileri olması ve aldığı ilaç ile sedasyon düzeyinin artması ortostatik hipotansiyona sebep olmuş veya derinleştirmiş olabilir. Ketiapi tedavisinde ortostatik hipotansiyon ve senkop oluşmaması için, tedaviye düşük dozlarda başlanması ve etkili doza (300-450 mg/gün) dört günde ulaşılması önerilmektedir (8). Ketiapi (100-200 mg/gün) alan yaşlı hastaların %20'den fazlasında, kalp hızında 20/dk veya daha fazla artma ve sistolik kan basıncında 30 mmHg veya daha fazla düşüş saptanmıştır (9). Çalışmalarda ketiapi'nin α 1-adrenerjik reseptörlere afinitesi sonucu ortostatik hipotansiyon meydana geldiği, H1 reseptör antagonizması sonucu sedasyon ve somnolansın derinleştiği ve buna bağlı olarak sinüs taşikardisi geliştiği belirtilmiştir (1,10,11).

Ketiapi ile en sık gözlenen yan etkiler uykuya eğilim, sersemlik, ağız kuruluğu, kabızlık, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, dispepsi, kilo alımı ve sık olmamakla birlikte ciddi kardiyak etkiler olarak bildirilmektedir (12,13). İncelenen birçok çalışmada ketiapi ve benzeri antipsikotikler

yan etki açısından en çok yaşlı hastaları etkilemektedir. İlaç dozları ve doz artışları bu nedenle yaşlı hastalarda daha düşük titrelerde olmalıdır (14). Demansı olan yaşlı hastaların psikozunda ketiapiin kullanıldığında ölüm riskinde artış olabileceği ilacın prospektüs bilgilerinde yer almaktadır. Olgumuz öyküsündeki hastalıkları nedeniyle de düzenli ilaç kullanmamaktaydı. Nörolojik geçmişi tam olarak belli olmayan yaşlı hastalar olgumuzda olduğu gibi latent bir demans potansiyeline sahip olacakları için antipsikotiklerin tüm komplikasyonlarını sergilemeleri mümkündür.

Olgumuzda kardiyak arrest sonrası 3 dakika içinde kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt alındı. Spontan solunumu, ışık refleksi ve ağrılı uyaranlara yanıtı olan hastada uzamış arteriyel hipoksemiye bağlı serebral hasar ihtimali düşüktür.

Hemodinaminin stabil seyretmesine rağmen nörolojik bulgular ve bilinç durumunda hiçbir ilerleme kaydedilmedi.

Tüm bu bilgilerden anlaşılacağı gibi antipsikotiklerin kullanımı sırasında oluşabilecek ciddi kardiyak etkiler hekimler tarafından iyi bilinmeli ve tanınmalıdır. Çünkü oluşabilecek kardiyak etkilerin tanınması, hem riskli hastaların belirlenmesi hem de olası olumsuzlukların önlenmesi için önemlidir (15).

Olgumuzda, pulmoner emboli, aritmi ve hipoksi gibi nedenler ekarte edilmeye çalışılmış, neticede ketiapiine bağlı kardiyak arrest gelişmiş olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak, psikofarmakolojik ajanlara bağlı kardiyak arrest gelişebileceği, tedavi öncesi genel risk değerlendirmesinde yaş, ilave nörolojik hastalık, ilaç dozu ve tedavideki takip metodunun önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Balit CR, Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. Quetiapine Poisoning: A Case Series. *Ann Emerg Med* 2003;42:751-8.
2. Young AC, Kleinschmidt KC, Wax PM. Late-Onset Seizures Associated with Quetiapine Poisoning. *J Med Toxicol* 2009;5:24-6.
3. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, 't Jong GW, Kingma JH, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004;164:1293-7.
4. Fernandes PP, Marcil WA. Death associated with quetiapine overdose. *Am J Psychiatry* 2002;159:2114.
5. Hunfeld NGM, Westerman EM, Boswijk DJ, Haas JAM, PuttenMJAM, Touw DJ. Quetiapine in overdosage: a clinical and pharmacokinetic analysis of 14 cases. *Ther Drug Monit* 2006;28:185-9.
6. Ngo A, Ciranni M, Olson KR. Acute quetiapine overdose in adults: A 5-year Retro spective case series. *Ann Emerg Med* 2008;52:541-7.
7. Pollack PT, Zbuk K. Quetiapine Fumarate overdose: Clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:92-7.
8. Dev V, Raniwalla J. Quetiapine: a review of its safety in the management of schizophrenia. *Drug Saf* 2000;23:295-307.
9. Garver DL. Review of quetiapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 8):31-3.
10. Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. QT interval prolongation associated with quetiapine overdose. *Psychosomatics* 2000;41:63-5.
11. Müller C, Reuter H, Dohmen C. Intoxication after extreme oral overdose of quetiapine to attempt suicide: pharmacological concerns of side effects. *Case Report Med* 2009;2009:371698.
12. Memik NC, Tural U, Onder ME. Ketapiin ile ilişkili olan sinüs taşikardisi. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2003;11:235-9.
13. Saka MC, Can S, Ozguven HD, Atbaşoğlu EC. Antipsikotik İlaçların Yan Etkileri. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri* 2005;1:58-66.
14. Miodownik C, Lerner V. Quetiapine: efficacy, tolerability and safety in schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2006;6:983-92.
15. Hocaoglu Ç, Hidroglu H, Kandemir G. Ketapiin kullanımı sırasında ortaya çıkan sinüs taşikardisi: Üç olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, Cilt: 19, Sayı: 1, 2009 / Bulletin of Clinical Psychopharmacology, Vol: 19, N:1,2009*