



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Varfarin kullanan hastada olanzapin tedavisinin INR üzerine etkisi

Effect of olanzapine treatment on INR of a patient receiving warfarin therapy

Derya Arslan¹, Taha Can Tuman¹, Uğur Çakır¹

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Bolu, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):370-373.

Abstract

Olanzapine is an atypical antipsychotic drug, commonly used in the management of psychotic symptoms in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder. Deep venous thrombosis is a manifestation of venous thromboembolism. It is very well known that use of antipsychotic drugs increase the risk of thrombosis in a patient with schizophrenia. It has been reported in many studies the effects of olanzapine on thrombosis but there isn't any report about the effect of olanzapine on international normalized ratio (INR). in the medical literature. In this paper, a patient with schizophrenia and also family history of deep venous thrombosis who emerged deep venous thrombosis after being started on olanzapine treatment and effect of olanzapine treatment on INR has been reported.

Key words: Olanzapine, INR, thrombosis

Öz

Olanzapin psikotik belirtilerin tedavisinde kullanılan, psikotik bozuklukların ve duygudurum bozukluklarının tedavisinde başarılı, etki gücü yüksek (potent) bir ikinci kuşak antipsikotiktir. Derin ven trombozu bir venöz tromboemboli kliniği olup, antipsikotik tedavi alan hastalarda tromboz riskinin arttığı bilinmektedir. Olanzapin tedavisinin venöz tromboz üzerine olan etkileri raporlanmış olmasına rağmen, literatürde olanzapin tedavisinin "international normalized ratio" (INR) üzerine etkileri hakkında bir çalışma bulunmamaktadır. Bu olgu bildiriminde derin ven trombozu aile öyküsü olup, olanzapin tedavisi altında derin ven trombozu atağı geçiren ve antikoagülan tedavisi alan şizofreni tanılı bir hastada olanzapinin INR üzerine etkilerinin ele alınması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Olanzapin, INR, tromboz

GİRİŞ

Olanzapin psikotik belirtilerin tedavisinde kullanılan, psikotik bozuklukların ve duygudurum bozukluklarının tedavisinde başarılı, etki gücü yüksek (potent) bir ikinci kuşak antipsikotiktir¹. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde, tipik antipsikotiklere göre olanzapin ile daha az ekstrapiramidal sendrom (EPS) ve tardif diskinezi gelişme riski olmakla birlikte, diğer antipsikotiklere göre daha fazla kilo alımı, glukoz intoleransı ve metabolik sorunlar ortaya çıkmaktadır¹.

Venöz tromboz hareketsizlik, cerrahi girişim, malignite, obezite ve hiperkoagülabilité durumları ile ilişkili ve pulmoner emboli gibi ciddi sonuçları olan, önlenemez bir klinik durumdur². Antipsikotik ilaçlarla tedavi gören hastalarda tromboz riskinin

arttığı bilinmektedir³. "International Normalized Ratio" (INR) venöz tromboz oluşumunu önlemeye yönelik kullanılan antikoagülan tedavi etkinliğinin izlenmesi amacıyla kullanılan standardize edilmiş bir parametredir. Tromboz riskinin değerlendirilmesi için kullanılan başlıca parametre olan, protrombin zamanının (PT), kullanılan koagülometre cihazı ve test reaktifleri ile farklı sonuçlar verebilmesi ve laboratuvarlar arasında farklı sonuçlar elde edilmesinin sonucu olarak böyle bir standardizasyona ihtiyaç duyulmuştur⁴.

Daha önce yapılan birçok çalışmada⁵⁻⁷, olanzapin tedavisinin venöz tromboz üzerine olan etkileri bildirilmiş olmasına rağmen, literatürde olanzapin tedavisinin INR üzerine etkileri hakkında bir çalışma bulunmamaktadır. Bu olgu bildiriminde derin ven trombozu (DVT) aile öyküsü olup, olanzapin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Derya Arslan, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Bolu, Turkey, E-mail: dryarsane@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 09.08.2015 Kabul tarihi/Accepted: 15.09.2015

tedavisi altında DVT atağı geçiren ve antikoagülan tedavisi alan şizofreni tanılı bir hastada olanzapinin INR üzerine etkilerinin ele alınması amaçlanmıştır.

OLGU

46 yaşında, sokaklarda yaşayan (evsiz), özbakımı oldukça kötü olan, kendi kendine konuşan ve hiçkimse ile iletişime geçmeyen ve sorulan sorulara perseveratif yanıtlar veren erkek hasta kolluk kuvvetleri tarafından psikiyatri acile getirilmiş. Bulunarak getirildiği yerde yaşayan insanlardan; 20 yıl önce şizofreni tanısı aldığı, öncesinde annesiyle birlikte yaşadığı, annesini 2 yıl önce kaybettiği, sonrasında sokaklarda yaşamaya başladığı öğrenilmiş. Uzun süredir hiçbir tedavi kullanmayan hastanın psikiyatri kliniğine yatışı yapılmış. Tedavisine olanzapin 10 mg/gün dozunda başlanarak, on gün içerisinde 30 mg/güne çıkılmış. Hastanın bu süre içerisinde saldırgan bir davranışı olmamış, tespate alınması veya mevcut tedavi dışında tedavi uygulanması gerekmemiş. DVT aile öyküsüne sahip, vücut kitle endeksi 21 hesaplanan; anhedoni, içe çekilme, sosyal izolasyon, yeme içme reddi gibi negatif psikotik belirtilerinin ön planda olduğu hasta, olanzapin tedavisinin onuncu gününde DVT atağı geçirmiştir.

Kalp Damar Cerrahisi bölümüne konsülte edilen ancak olanzapin tedavisi hakkında konsültan hekime bilgi verilmeyen hastanın tedavisine, varfarin 5 mg/gün eklenip, 4.5 L/gün sıvı alımı önerilmiş. Konsültan hekimin önerilerine ek olarak hastanın antipsikotik tedavisine, olanzapin 30 mg/gün dozunda devam edilmiştir.

DVT atağından bir hafta sonra bakılan INR değeri 1.67; on beş gün sonra bakılan INR değeri ise 0.97 olarak saptanmıştır. DVT atağından sonra varfarin 5 mg/gün dozunda antikoagülan tedavi almasına rağmen, INR değerlerinde beklenen yükselme olmaması nedeniyle, Kalp Damar Cerrahisi ve Psikiyatri bölümlerinin bulunduğu bir üst merkez olan hastanemize sevk edildi.

Psikiyatri kliniğine yatışı yapılan hastanın o sırada INR değeri 0.97 ve pozitif ve negatif semptomları değerlendirme ölçeği (PANSS) puanı 112 belirlendi. Çalışılan rutin biyokimya, hemogram, mikrobiyoloji tetkiklerinde koagülasyon dışındaki bütün parametreler normal sınırlardaydı. Hastanın olanzapin tedavisi bir hafta içerisinde azaltılıp kesilerek, azaltılmaya başlandığı ilk günden itibaren

yerine amisülpirid 200 mg/gün dozunda başlandı ve 400 mg/gün dozuna çıkıldı. Mevcut antikoagülan tedavisine devam edildi. Bir hafta sonra bakılan INR değeri 3,69'du. Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümüne konsülte edilen hastanın varfarin tedavisi bir gün 5 mg; bir gün 2,5 mg dozunda yeniden düzenlendi. Antipsikotik tedavisi amisülpirid 400 mg/gün dozunda bir ay devam edilen hastanın psikotik belirtilerinin şiddeti azaldı (PANSS 68) ve takiplerinde herhangi bir sorunla karşılaşılmadı.

TARTIŞMA

Venöz tromboz ve pulmoner emboli, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda hareket azlığı ve tedavide kullanılan antipsikotikler gibi birçok etkenin neden olabileceği bir klinik durumdur. Antipsikotik tedavinin etkilerinden bağımsız olarak psikiyatri hastalarında katatoni, psikotik bozuklukta görülen negatif belirtilerden olan hareket azlığı gibi değişkenler de venöz tromboembolizme yatkınlığı artırmaktadır⁸.

Fiziksel kısıtlama kan dolaşımını etkileyerek, DVT riskini artırmakta ve fiziksel kısıtlamaya alınan hastaya sedatize edici etkisinden yararlanmak üzere verilen antipsikotiklerle mevcut risk daha da artmaktadır⁹. Bizim vakamızda hastaya sedatize eden bir antipsikotik "olanzapin" başlanmış ancak fiziksel kısıtlama yapılmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, profilaktik olarak fraksiyone olmayan heparin kullanan psikiyatrik hastalarda bile fiziksel kısıtlama ile DVT riskinde %11,6 artış olduğu ve fiziksel kısıtlama süresinin uzaması, aşırı sedasyon ve fiziksel hastalıklar nedeniyle son 90 gün içerisinde hastane yatışının olması ve düşük doz antipsikotik kullanımının DVT riskinde belirgin bir artış ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır¹⁰. Bizim vakamızda da hastane yatışının onuncu gününde DVT atağı gelişmiştir.

Tipik antipsikotikler ve venöz tromboembolizm arasındaki ilişki konusundaki ilk hipotez 1950'lerde fenotiazinlerin tedavide kullanılmaya başlanmasından sonra ortaya atılmıştır¹¹. Tipik antipsikotikler ile tedavi gören 60 yaş altı ve DVT için başlıca risk faktörü taşımayanlarda bile yıllar içerisinde DVT riski 7 kat artmaktadır². Atipik antipsikotik ilaçların 5-HT₂ antagonizması yoluyla platelet agregasyonunu arttırmaları, sedasyon, obezite, uyuşukluk, hiperprolaktinemi gibi uzun dönem yan etkileri DVT patogenezinde rol oynamaktadır^{12,13}.

Geriye dönük 115000 kişinin klinik kayıtlarının incelendiği bir vaka kontrol çalışmasında; geçmişte herhangi bir zaman diliminde 24 ay boyunca antipsikotik tedavi alan kişilerde DVT riskinin %32 oranında arttığı, son 3 ay boyunca antipsikotiklerden herhangi biri ile tedavi almış olan kişilerde bu risk artışının %56 olduğu ve son 3 ay içerisinde antipsikotik tedavinin yeni başladığı kişilerde ise DVT risk artışının %97 olduğu saptanmıştır¹⁴. Bizim vakamızda da hasta uzun zamandır antipsikotik tedavisi almamakta olup, hastaneye yatışı ile birlikte antipsikotik tedaviye başlanmıştır.

Son zamanlarda yapılan araştırmalardan biri olan ve lojistik regresyon analizi ile 1125 Japon hastanın otopsi kayıtlarının incelendiği çalışmada masif pulmoneremboli ile risperidon tedavisi arasındaki ilişki raporlanmıştır¹⁵. Olanzapin tedavisi ile DVT geliştiği düşünülen üç vakada ileri yaş ve ek tıbbi hastalıklarda DVT riskini artıran ek faktörler⁵. 27 yaşında olanzapin ile pulmoneremboli gelişen vakada yüksek doz olanzapin alımı sorumlu tutulmuştur¹⁶. Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalarda davranış bozuklukları nedeniyle tedavisine antipsikotik ilaçların eklendiği demans hastalarında da DVT riski ve mortalitenin önemli ölçüde arttığı raporlanmıştır^{17,18}.

Antipsikotik tedavilerin tamamı, kişide mevcut olan diğer risk faktörleri ile birleşince DVT riskini değişik oranlarda artırmaktadır. Bu risk literatürde olanzapin, klozapin gibi hiperlipidemi, glukoz toleransında bozulma, kilo alımı ve diğer metabolik yan etkilerin daha fazla görüldüğü antipsikotiklerle tedavi gören hastalarda bir miktar daha artış göstermektedir. 5-HT₂ reseptör afinitesinin yüksek olduğu antipsikotik tedaviyle VTE gelişen hastalar için amisülpirid tedavisinin daha iyi bir seçim olduğu öne sürülse de, VTE risk faktörlerinin olduğu hastalarda antipsikotik seçimi hala tartışmalı bir konudur¹⁹. DVT için diğer risk faktörlerinin de mevcut olduğu hastalarda, antipsikotik tedavi başlanırken bu ajanlardan kaçınmak ve daha az metabolik yan etkisi olan antipsikotik ajanları kullanmak daha iyi bir tercih gibi görünmektedir. Bizim vakamızda da DVT aile öyküsü olan ve terapötik dozda olanzapin tedavisi alan hastada DVT atağı geliştikten sonra başlanan antikoagülan tedaviye (varfarin 5 mg/gün) rağmen, INR değerinde yükselme olmamıştır. Olanzapin, amisülpirid ile değiştirildikten sonra, antikoagülan tedavinin etkinliği kliniğe yansımış ve bir hafta içerisinde INR beklenen değerlere ulaşmıştır.

Antipsikotik tedavi seçiminde hastanın DVT için mevcut diğer risk faktörleri göz önünde bulundurulmalı, buna göre en uygun antipsikotik ajan ile en az sedatize edici dozlarda tedavi uygulanmalı ve DVT için diğer risk faktörlerinin yüksek olduğu hastalarda mümkün olduğunca uzun süreli fiziksel kısıtlamalardan kaçınılmalıdır. Aynı zamanda antikoagülan tedaviye rağmen INR değerlerinde düşme olmayan hastalarda DVT riskini artıran diğer faktörlerle birlikte olanzapin kullanım öyküsü de değerlendirilmelidir. Böylece psikiyatri hastalarında DVT ve pulmoner emboli gibi sebepler önlenerek mortalite oranları azaltılarak, hastaların yaşam kalitelerinin artırılması amaçlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi 3. Baskı (Çev. IT Uzbay):327-450. İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2012.
2. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis, *Ann Intern Med*.1996;125:1-7
3. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet*. 2000;356:1219-23.
4. Poller L. International normalized ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost*. 2004;2:849-60.
5. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med*. 2005;165:2677-82.
6. Hagg S, Tatting P, Spigset O. Olanzapine and venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:299-300.
7. Waage IM, Gedde-Dahl A. Pulmonary embolism possibly associated with olanzapine treatment. *BMJ*. 2003;327-84.
8. Morioka H, Nagatomo I, Yamada K, Horikiri Y, Okamura H, Takigawa M. Deep venous thrombosis of the leg due to psychiatric stupor. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;51:323-6.
9. Borrás L, Eytan A, De Timary P, Constant EL, Huguélet P, Hermans C. Pulmonary thromboembolism associated with olanzapine and risperidone. *J EmergMed*. 2008;35:159-61.
10. Ishida T, Katagiri T, Uchida H, Takeuchi H, Sakurai H, Watanabe K et al. Incidence of deep vein thrombosis in restrained psychiatric patients. *Psychosomatics*. 2014;55:69-75.
11. Sangiorgio P, Sarlatto C. Physical restraint in general hospital psychiatric units in the metropolitan area of Rome. *IJMh*. 2008;37:3-17.

12. Koga M, Nakayama K. Body weight gain induced by a newer antipsychotic agent. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112:75–6.
13. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res.* 2004;20:189–97.
14. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ.* 2010;21:341:c4245.
15. Hamanaka S, Kamijo Y NT, Kurihara K, Tanaka K, Soma K, Miyaoka H. Massive pulmonary thromboembolism demonstrated at necropsy in Japanese psychiatric patients treated with neuroleptics including atypical antipsychotics. *Circ J.* 2004;68:850–52.
16. Maempel JFZ, Darmanin G, Naeem K, Patel M. Olanzapine and pulmonary embolism, a rare association: a case report. *Cases Journal.* 2010;3:36.
17. Gill SS, Bronskill SE, Normand S-L, Anderson GM, Sykora K, Lam K et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med.* 2007;146:775-86.
18. Rochon PA, Normand S-L, Gomes T, Gill SS, Anderson GM, Melo Met al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med.* 2008;168:1090-6.
19. Dickson BC, Pollanen MS. Fatal thromboembolic disease: a risk in physically restrained psychiatric patients. *J Forensic Leg Med.* 2009;16:284–6.