

Sibutramin ile İndüklenen Bir Mikst Epizot Olgusu

M. Çağdaş Eker¹, Özlem Onat¹, Şebnem Pırıldar², Süha Özaşkınlı³

ÖZET:

Sibutramin ile indüklenen bir mikst epizot olgusu

Sibutramin, NE ve 5HT geri alım pompa inhibitörü özelliği olan ve obezite tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Antidepresan özellikteki farmakodinamik etkileri pre-klinik ve klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu yazıda önceden bir manik ya da hipomanik epizod yaşamamış, obezite tedavisi amacıyla 3 ay süreyle 30 mg/gün dozda sibutramin kullanımı sonrasında mikst epizod ortaya çıkmış 53 yaşındaki bir erkek olgudan söz edilmektedir. Antidepresan etkisi bilinen sibutramin, duygudurum bozukluğu ya da psikotik belirtilere neden olabileceğinden sağaltım öncesinde ve sağaltım sürecinde kişinin mental durumunun ve psikiyatrik durumunun değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır.

Anahtar sözcükler: sibutramin, SNRI, manik epizod, obezite sağaltımı

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:129-132

ABSTRACT:

Case report: a mixt episode induced by sibutramine

Sibutramine is an antiobesity drug which has also an inibitor effect on NE and 5HT reuptake pumps. These antidepressant pharmacodynamic properties of sibutramine has been proved by pre-clinical and clinical trials. Here, we want to report a 53 years old male patient who did not have any prior hypomanic or manic episodes had a mixed episode after a 3 months of antiobesity treatment by 30 mg/day sibutramine. Since sibutramine has an antidepressant activity drug which may cause affective or psychotic symptoms we wanted to highlight the importance of evaluating the mental and psychiatric status of patients during and prior to treatment.

Key words: sibutramine, SNRI, manic episode, obesity treatment

Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:129-132

GİRİŞ

Sibutramin, merkezi sinir sistemine etki eden ve obezite tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (1,2,3). Obezite tedavisinde; Body Mass Index'in (BMI) 30 ve üzerinde olduğu, ya da BMI'nin 27 üzerinde olup komorbiditenin eşlik ettiği hastalarda (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi) kullanılır (1). 10-15 mg/kg dozda 1200-1500 kcal/gün diyet ile kullanımı ayda %9' luk kilo kaybı sağladığı ve tedaviye devam edildiğinde 12 ay aynı kilonun korunduğu bildirilmiştir (1).

Sibutramin, noradrenalin, serotonin ve daha düşük düzeyde dopamin geri alımını engelleyen bir β -phenylethylamine'dir (1,2,3). Santral olarak β -adrenoreseptör sayısında hızlı ve etkin bir azalma yapar, yan etki potansiyeli azdır ve etkin bir antidepresan olduğu da gösterilmiştir (1,4,5,6,7,8). Yanı sıra presinaptik α_2 ve postsinaptik α_2 adrenoreseptörler üzerinde down-regülasyon etkisi vardır (5,8). Sibutraminin, mono amino oksidaz inhibitörleri (MA-

Oİ), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve migren tedavisinde kullanılan sumatriptan ve dihidroergotamin ile birlikte kullanımında serotonin sendromuna (eksitabilite, ajitasyon ve hatta psikoz ile karakterizedir) neden olabileceği bildirilmiştir (1). Bazı hastalarda kan basıncında yükselmeye neden olduğundan kontrolsüz hipertansiyon hastalarında kullanılmamalıdır (1).

Antidepresan sağaltım sonucu manik kayma oranı %9 ile %25 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir; sadece yineleyici depresyon hastaları alındığında bu oran %1'e kadar düşmektedir. Yineleyici major depresyon tanılı bir hasta için antidepresan ilaç sağaltımı ile manik kayma açısından risk faktörleri: ailede bipolar bozukluk öyküsü, hipertimik/siklotimik duygudurum özellikleri, akut başlangıçlı depresyon, erken başlangıçlı depresyon, mevsimsel özellik, duygudurum-dışında komorbidite ve kronikleşme şeklinde sıralanmıştır (9).

Bu yazıda sibutramin kullanımı sonrasında mikst epizod gelişen bir olgu sunulmuştur.

¹Dr.,Araş.Görev. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD
²Yrd.Doç.Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD
³Prof.Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr.Çağdaş Eker, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, 35100 Bornova-İzmir, Turkey

Faks / Fax: +90-232-343-4343 / 3401-3417

Kabul tarihi / Date of acceptance:
20 Ağustos 2003 / August, 20, 2003

OLGU:

Polikliniğimize yoğun sıkıntı, ailesi ile anlaşamama yakınmaları ve özkiyım girişimi nedeniyle başvuran 53 yaşındaki erkek olgunun ailesinden alınan öyküde; 6 aydır süren çok konuşma, çok para harcama, uyku ihtiyacında azalma, aile içi ilişkilerde bozulma, hareketlilik ve sinirlilik yakınmaları olduğu saptandı.

Kliniğimize yatışından yaklaşık bir yıl önce kolay sinirlenme, unutkanlık, benlik saygısında azalma, değersizlik düşünceleri ve yoğun sıkıntı şeklinde yakınmalarının başladığı ve birkaç ay sonra belirginleşerek işlerini ve ilişkilerini etkileyecek düzeye ulaştığı saptanmıştır. Bu dönemde tedavi için doktora başvurmamış ve psikotrop bir ilaç kullanmamıştır. Önceden de "kilolu" olduğunu ifade eden hastanın bu yakınmaları ile birlikte; kendi ifadesine göre sıkıntısı nedeniyle; aşırı yemek yemesi sonucu birkaç ay içerisinde kilo artışı olmuş BMI'si 30'a ulaşmıştır; boyu 171 cm olan hastanın kilosu 90'a çıkmıştır. Şişmanlık yakınması nedeniyle bir devlet hastanesindeki dahiliye uzmanına başvuran hastaya hızlı kilo vermesi için orlistat ve 30 mg/gün sibutramin birlikte başlanmıştır; bu dönemde hastada organik bir patolojinin olmadığı belirtilmiştir. Hastanın tedavisi başladıktan birkaç hafta sonra ruhsal yakınmaları azalarak kaybolmuş ve üç aylık tedavinin sonunda yaklaşık 30 kg vermiştir. Hastanın obezite tedavisinin yapıldığı hastanede psikiyatri uzmanı bulunmadığından tedavi süresince psikiyatrik muayene yapılmadığı saptanmıştır. Bu tedavi döneminin sonunda hareketlilik, daha enerjik hissetme, çok ve baskılı konuşma, uyku ihtiyacında azalma, özgüvende artış, sinirlilik, aşırı para harcama, aşırı gezme isteğinin başladığı tanımlanmıştır. Yaklaşık olarak altı ay süren bu dönemde olgunun, yeni tanıştığı ve ilahi bir aşk duyduğunu ifade ettiği bir erkekle Muğla'dan başlayıp güney sahilini dolaşarak Van'a kadar gittiği, aynı dönemde değerinin çok altında mal satışlarında bulunduğu ve eşyalarını çevresindekilere dağıttığı, yeni tanıştığı bu kişiye ev aldığı bildirilmiştir. Ailesi tarafından uygunsuz olarak nitelendirilen bu ilişki ve davranışları nedeniyle ailesi ile çatışma yaşadığı; aynı dönemde "yeni bir hayat kurmak" amacıyla ailesini terk ettiği belirtilmiştir. Kendi ifadesine göre "hiperaktif" olduğu bu dönemde ağlama nöbetleri ile birlikte uykuyu gereksiz görme, sürekli para harcama, daha önce sevmediği hareketli müzikleri dinleme, daha genç tarzda giyinme, her gece sabaha kadar gece klüplerinde eğlenme ve buna karşın hiç yorulmama, sürekli konuşma, zihninde çok hızlı ve yeni düşünceler belirmesi ve bunları sürekli yanındaki kişiyle tartışmak isteme şeklinde davranışlarının olduğunu belirtmiştir. Hissettiği sıkıntı nedeniyle bir üniversite hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran hastaya 20

mg/gün sertralin başlanmıştır. Hasta bu ilacı sadece üç hafta kullanarak bırakmıştır. Bu dönemde ailesi tarafından iki kez bulunarak geri getirilmiş ve zorla evde tutulmuştur. Evde olduğu ağustos-eylül aylarında hastada iç sıkıntısı, mutsuzluk, uyku ihtiyacında azalma, baskılı konuşma, sinirlilik, para harcama ve gezme isteği, yeni bir hayat kurmak için eşinden boşanma planları kurma, özgüvende artış, engellenmeye tahammülsüzlük nedeniyle ölüm düşünceleri, enerji artışı olduğu bildirilmiştir. Ailesi tarafından başka bir üniversite hastanesinin psikiyatri polikliniğine götürülen hasta, doktor ile tek başına görüşerek iç sıkıntısından yakındığını belirtmiştir. Bu defa 20 mg/gün dozunda sitalopram önerilmiş, bu ilacı kullanmaya başladıktan sonra iç sıkıntısının arttığını ifade etmiştir. Hasta sitalopram başladıktan üç hafta sonra yeni hayat planlarının gerçekleşmesine izin verilmediği için ailesi ile yaptığı bir tartışmanın hemen ardından ölmeyeceğini bildiğini söylediği dozda ilaç alarak, kendisini rahat bırakmaları için, kendi ifadesi ile "manüplatif amaçlı" bir özkiyım girişiminde bulunmuştur. Hasta bunun ardından bir devlet hastanesine götürülmüş ve ilk müdahalesinin ardından ailesi tarafından Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine getirilmiş ve erkek servisine yatışı yapılmıştır.

Hastanın servise yatırıldığında yapılan ruhsal muayenesinde bilinci açık, yönelimi tamdı. Giyimi sosyokültürel ve ekonomik düzeyine göre özensiz, hijyeni olağandı; yaşında gösteriyordu. Jest ve mimikleri, düşünce hızı artmıştı, ayrıntılı ve baskılı konuşuyordu. Disforik duygudurum, psikomotor ajitasyon, distraktibilite ve duygulanımında artma bulguları saptandı. Kendi kişiliğinin geçmişte çok zayıf olduğu ve bu nedenle çok ezildiği, istediği gibi bir hayat yaşayamadığı bu nedenle; yeni bir hayat kurması gerektiği şeklinde düşünce uğraşları olan hasta, aynı zamanda durumundan dolayı umutsuz hissediyor ve ölmeyi istiyordu. Algılama bozukluğu saptanmadı.

Hastanın yapılan psikiyatrik değerlendirme testlerinin sonuçları:

1. Hamilton Depresyon (HAM-D) Skoru(17'lik): 24
2. Young Mani Skoru: 31
3. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ): 35; özellikle somatik uğraşlar, anksiyete, disforik duygudurum ve taşkınlıkta artış şeklindeydi.

Hastanın kendisinden ve yakınlarından alınan bilgiye göre çocukluk ve ergenlik döneminde derslerinde çok başarılı ancak sosyal ilişkilerinin zayıf olduğu, iş yaşamında yaşanan sorunlar nedeniyle sık iş yeri değişikliği yaptığı saptandı. Evlilik hayatında sürekli sorunlar yaşayan hasta eşinin kendisini ezip aşağıladığını ifade ediyordu. 38 yıldır günde bir paket sigara kullanımı olan hastada alkol ya da başka bir madde kullanım bozukluğu saptanmadı. Yaklaşık 10 yıl önce

Hepatit B geçiren hastanın serolojik bakışında antikor gelişimi saptandı. Soygeçmişinde psikiyatrik, fizik ve ya nörolojik hastalık öyküsü saptanmadı.

Hasta ve yakınlarından alınan öykü, psikiyatrik bakı ve yapılan SCID-1 görüşmesi ile "sibutramin kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu, mikst özellikler gösteren" şeklinde tanı netleştirildi. Hastanın rutin biyokimya ve hemogram sonuçları normal sınırlardaydı. Olanzapin 15 mg/g, lorazepam 3 mg/g başlanan olgunun belirtilerinde, altı haftada ileri düzelme saptandı ve lorazepam iki hafta içinde azaltılarak kesildi. Taburculuk öncesi HAM-D skoru 4, Young Mani skoru 3, KPDÖ skoru 4'e geriledi ve hasta, yedi haftalık yatış sonrası düzelme ile taburcu edildi. Poliklinik izleminin 12. haftasında olanzapin kesilerek hasta izleme alındı; 15 aydır polikliniğimizde tek bir hekim tarafından ilaçsız olarak izlenmekte ve aktif bir psikopatolojisi bulunmamaktadır.

TARTIŞMA:

Bu olguda sibutramin kullanımı öncesinde ve sırasında ortaya çıkan depresif duygudurum, anhedoni, değersizlik düşünceleri, anksiyete, psikomotor inhibisyon, konsantrasyon güçlüğü ve uykusuzluk yakınmaları DSM-IV tanı sistemine göre major depresyon olarak değerlendirilmiştir. Hastanın bu yakınmalarının sibutramin kullanımının ardından kaybolmuş olması sibutraminin noradrenalin ve serotonin geri-alım pompa inhibisyonuna bağlı antidepresan etkisi lehinde yorumlanabilir. Hastanın kendisinden ve yakınlarından alınan ayrıntılı yaşam öyküsünde ve geçmişe yönelik belirti taramasında son bir yıldan önceki dönemde manik ya da hipomanik epizodlarla ilişkili bulgu saptanmaması nedeniyle bipolar bozukluk tanısı dışlanmıştır.

Kilo vermek amacı ile sibutramin kullanımından hemen sonra izlenen ve yaklaşık altı ay süren psikomotor aktivite artışı, enerji artışı, uyku gereksiniminde azalma, logore, özgüven artışı, irritabilite, amaca yönelik etkinlikte artma, zevk verici etkinliklerde artış, disforik duygudurum, yoğun anksiyete, ölüm düşünceleri, distraktibilitenin bulunduğu tablo "duygudurum bozukluğu, mikst epizod" olarak değerlendirilmiştir.

Bu epizod başlamadan önce hastanın her hangi bir fiziksel yakınması olmadığı gibi, orlistat ve sibutraminin başlanabilmesi için yapılan fizik ve laboratuvar bakılarında da patoloji saptanmamıştır. Orlistat, selektif gastrik ve pankreatik lipaz inhibitörü olan bir periferik etkili bir ilaçtır. Orlistat, bu özelliği sayesinde diyetle alınan yağların emilimini azaltarak gaita ile atılımını artırmaktadır. Düşük kalorili diyetle birlikte uygulandığında 24 ay boyunca korunabilen kilo azalma-

sı sağlamaktadır. Orlistatin santral sinir sistemine (SSS) etkisi olmadığından; sibutramin gibi SSS üzerinde etkili olup obezite tedavisinde kullanılan ilaçların artmış nabız, ağız kuruluğu, uykusuzluk vb. şeklinde görülen yan etkilerine neden olmaz (1-3). Hasta, epizod öncesinde orlistat kullanmış olmasına karşın orlistatin SSS üzerinde etkili olmadığı bilindiğinden bu epizodun orlistat kullanımına bağlı olamayacağı düşünülmüştür.

SSS üzerine etkili, obezite tedavisinde kullanılan bir ilaç olan sibutramin, noradrenalin ve serotonin geri alım pompa inhibitörü özelliği ile bir Serotonin Noradrenalin Geri-alım İnhibitörü (SNRI)'dir. Yine bir SNRI olan venlafaksin gibi, daha düşük düzeyde dopaminerjik etkisi de vardır. Klinik ve prelinik çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış bir antidepresan olmasına karşın, bu özelliği antiobezite etkisinin gerisinde kalmıştır.

Yaptığımız literatür taramasında sibutramine bağlı psikiyatrik belirtiler geliştiği bildirilen 3 olgu saptadık. Bu olgulardan ilki 19 yaşında, daha önce psikiyatrik tedavi görmemiş olan bir kadın hastadır. Hasta 8 haftalık sibutramin tedavisi sonrasında akut paranoid semptomlar nedeni ile psikiyatri kliniğine yatırılarak tedavi edilmiş ve tedavisinin sonunda tamamen düzeldiği bildirilmiştir (9). Bildirilen ikinci olgu ise birinci derece yakınlarından birinde bipolar bozukluk tip 2 tanısı olan ve atipik özellikler gösteren yineleyici major depresyon tanısıyla 2 yıldır 40 mg/g citalopram ile sağaltılan 43 yaşındaki bir kadın hastadır. Obezite tedavisi amacıyla sibutramin başlanmasını takiben hipomani olarak değerlendirilen bir tablo gelişmiş ve sibutraminin kesilmesiyle düzeldiği bildirilmiştir (10). Bildirilen bir başka olgu ise 1500 mg/gün sodyum divalproat ve 2 mg/gün risperidon kullanımı ile iki aydır ötimik olduğu bilinen 20 yaşındaki bipolar bozukluğu olan bir hastadır. Obezite nedeniyle 10 mg/gün dozda sibutramin başlanan bu hastada iki haftalık tedavi sonunda hipomanik/manik epizod olarak yorumlanan bir tablonun ortaya çıktığı ve sibutraminin kesilmesi, sodyum divalproat dozunun artırılması ve tedaviye lorazepam eklenmesi ile yaklaşık üç hafta içinde düzelme olduğu bildirilmiştir (11). Bu olguların dikkati çeken ortak özellikleri irritabilite, anksiyete ve psikomotor aktivite artışıdır.

Literatürde SNRI grubundan bir antidepresan olan venlafaksin ile de manik kayma geliştiği bildirilen üç major depresif bozukluk olgusu saptadık (12). Bu olguların ortak özellikleri manik kaymaya ilişkin risk faktörlerinden en az bir tanesini taşıyor olmaları ve manik epizodda psikomotor aktivite artışı ve irritabilitenin bulunmasıdır.

Post'un 2001'de yayınlanan bir çalışmasında aralarında venlafaksin de bulunduğu değişik antidepre-

san ilaçların kullanımı sonrasında bipolar hastalarda değişik oranlarda manik kayma gözleendiği bildirilmiş, fakat venlafaksine bağı manik kayma yüzdesi belirtilmemiştir (13).

Sibutramine bağı olarak bildirilen hipomani/ mani ve psikotik bozukluk olguları ile diğer bir SNRI olan venlafaksin kullanımı sonucu manik kayma yaşıyan olguların dikkati çeken ortak özellikleri irritabilite, anksiyete ve psikomotor aktivite artışıdır. Bu yazıda sözü geçen olguda ortaya çıkan epizodun kendiliğinden olma ihtimali var ise de sibutramin kullanımından hemen sonra gelişmesi ve literatürde bildirilen diğer olgularla benzer özellikleri, epizodun sibutraminin kullanımına bağı olarak geliştiğini desteklemektedir. Bununla birlikte mikst epizod bulguları, sibutramin kesildikten sonra yaklaşık altı ay daha sür-

müştür. Epizod sırasında başvurduğu doktorlar tarafından antidepresan (sertralin ve sitalopram) ilaç tedavisi başlanmasında dikkate alırsak; hastanın mikst epizodunun bu kadar uzun sürmesinde daha sonra başlanan antidepresanların da etkisinin olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Ancak sertralin ve sitalopram kullanılan dönemde depresif belirtilerin varlığı ve sibutramin kullanımı sonrasında mikst epizod bulgularının ortaya çıkması, bu epizodun sibutramin ile teklendiğini düşündürmektedir.

Sunduğumuz olgu, obesitenin farmakolojik tedavisi sırasında ortaya çıkabilecek ruhsal bozukluk risklerinin anlaşılmasında önemlidir. Obesite tedavisinde santral sinir sistemine etki eden ilaçlarla tedavi öncesi ve süresince ilaca bağı oluşabilecek psikiyatrik tabloların değerlendirilmesi ihmal edilmemelidir.

Kaynaklar:

1. Brownel KD, Wadden TA Sadock. Psychological Factors Affecting Medical Conditions: Obesity Chapter 25-1 Sadock B J, Sadock V A, (editors); Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. on CD-ROM. East Washington Square: Lippincott Williams and Wilkins 2000
2. Bray GA. A concise review on the therapeutics of obesity. Nutrition 2000;16:953-60
3. Proietto J, Fam BC, Ainslie DA, Thornburn AW. Novel anti-obesity drugs. Expert Opin Investing Drugs 2000;9:1317-26
4. Buckett WR, Thomas PC, Luscombe GP Th pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1988;12:575-84
5. Heal DJ, Prow MR, Buckett WR Effects of antidepressant drugs and electroconvulsive shock on pre- and postsynaptic alpha 2-adrenoceptor function in the brain: rapid down regulation by sibutramine HCl; Psychopharmacology 1991;103:251-7
6. Luscombe GP, Hopcroft RH, ...thomas PC, Buckett WR The contribution of metabolites to the rapid and potent down regulation of rat cortical beta-adrenoceptors by the putative antidepressant sibutramine hydrochloride. Neuropharmacology 1989;28:129-34
7. Luscombe GP, Slater NA, Lyons MB, Wynne RD, Scheinbaum ML, Buckett WR Effect on radiolabelled-monoamine uptake in vitro of plasma taken from healthy volunteers administered the antidepressant sibutramine HCl. Psychopharmacol 1990;100:345-9
8. Heal DJ, Prow MR, Gosden J, Luscombe GP, Buckett WR A comparison of various antidepressant drugs demonstrates rapid desensitisation of alpha 2-adrenoceptors exclusively by sibutramine hydrochloride. Psychopharmacology 1992;107:497-502
9. Taflinski T, Chojnacka J Letter to the editor: Sibutramine associated psychotic episode. Am J Psychiatry. 2000;157:2057-8
10. Benazzi F Organic hypomania secondary to sibutramine -citalopram interaction. Letter to the editor. J Clin Psychiatry 2002;63:2:165
11. Cordeiro Q, Vallada H Sibutramine-induced mania episode in a bipolar patient. Letter to the editor. Int J Neuropsychopharmacol. 2002;5:283-284
12. Shulman RB, Scheftner WA, Nayudu S Venlafaxine associated mania. Letter to editors. J Clin Psychopharmacol 2001 Apr;21:239-41
13. Post RM, Altshuler LL, Frye MA Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. Bipolar Disorders 2001;3:259-265