

# Panik Bozukluğu Tedavisinde Ketiapin ile Güçlendirme: Bir Olgu Sunumu

Elif Onur<sup>1</sup>

## ÖZET:

Panik bozukluğu tedavisinde ketiapin ile güçlendirme: Bir olgu sunumu

Panik bozukluğu hastaları genellikle serotonin geri alım inhibitörleri ile kolaylıkla tedavi edilebilmekle birlikte, bazı hastalar standart farmakolojik tedavilere dirençlidir. Tedaviye direnci aşmak için bir başka anti-depresana geçmek, ilaç kombinasyonları ve güçlendirme stratejilerinin kullanılması önerilmektedir. Literatürde tedaviye dirençli panik bozukluğu hastalarının tedavisinde atipik antipsikotiklerin kullanımı ile ilgili az sayıda hasta bildirimi bulunmaktadır. Hastaların çoğunda serotonin geri alım inhibitörlerine olanzapin eklenmiştir. Panik bozukluğu hastalarında ketiapinin güçlendirme tedavisiyle ilgili bir bilgi yoktur. Bu yazıda paroksetin kullanan ve ketiapin güçlendirmesine iyi cevap aldığımız bir agorafobili panik bozukluğu hastası sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Panik bozukluğu, atipik antipsikotik, tedavi, ketiapin

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:203-206**

## ABSTRACT:

Quetiapine augmentation in treatment of panic disorder: A case report

Although most patients with panic disorder readily respond to serotonin reuptake inhibitors, some patients are treatment resistant to standard pharmacological treatments. Switching to another antidepressant, drug combination and augmentation strategies were suggested to overcome the treatment resistance. There were few case reports in the literature addressing the usage of atypical antipsychotics in the treatment of resistant panic disorder patients. In the most of the cases, olanzapine were added to selective serotonin reuptake inhibitors. There is no report on augmentation therapy with quetiapine in patients with panic disorder. In this report we presented a patient with panic disorder and agoraphobia who responded well to quetiapine added to ongoing paroxetine treatment.

**Key words:** Panic disorder, atypical antipsychotics, treatment, quetiapine

**Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2007;17:203-206**

## GİRİŞ

**P**anik Bozukluğu (PB) farmakolojik ve psikososyal tedavilere iyi yanıt veren bir bozukluktur. Serotonin geri alım inhibitörlerinin (SGİ) PB'nun farmakolojik tedavisinde birinci sırada kullanılacak ilaçlar olduğu güçlü kanıtlarla ortaya konmuştur (1). PB tedavisinde, SGİ'leri ile eşdeğer etkinlikte olan trisiklik antidepressanların, serotonin-noradrenalin gerilim inhibitörlerinin ve bu tedaviler tolere edilmediğinde benzodiazepinlerin de etkili oldukları gösterilmiştir (1-3). Komplike olmayan PB hastalarında bu ilaçlar çoğu hastada yeterli düzelmeye sağlamaktadır. Bu standart tedavilere hastaların 1/3'ü yanıt vermemekte ya da etkin tedaviye karşın yetitimi yaratmaya devam eden çoğul

rezidüel belirtiler sergilemektedir (4,5). Bu durumda bir başka birinci sıra ilacı denemek, kanıt gücü daha zayıf olan ikinci ya da üçüncü sıra tedavileri kullanmak, bir antipanic ilaca eklenecek çeşitli farmakolojik ajanlar ile güçlendirme (augmentasyon) yapmak ya da başka tür ilaç kombinasyonları gibi farmakolojik tedavi stratejilerini kullanmak önerilmektedir (1,3). Güçlendirme stratejisi olarak SGİ'lerine benzodiazepin, trisiklik antidepressan, pindolol veya atipik antipsikotik eklemenin yararlı olabileceğine dair sınırlı sayıda yayın mevcuttur (5). Bu yayınların kanıt düzeyi düşük olup, daha çok tedaviye dirençli PB hasta gruplarında yapılmış çalışmalardır.

Bu yazıda tıbbi nedenlerle etkin dozda SGİ kullanılmayan bir agorafobili PB hastasında tedaviye eklenen dü-

<sup>1</sup>Yardı. Doç. Dr., Psikiyatri AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Elif Onur, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Balçova 35340 İzmir-Türkiye

Telefon / Phone: +90-232-412-4162

Faks / Fax: +90-232-412-4169

Elektronik posta adresi / E-mail address: elif.onur@deu.edu.tr

Kabul Tarihi / Date of acceptance: 10 Haziran 2006 / June 10, 2006

şük doz ketiapin ile elde edilen terapötik etki aktarılarak, ilişkili literatür temelinde tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

18 yaşında erkek hasta, lise mezunu, üniversite sınavlarına hazırlanıyor. Başvuru yakınmaları: aniden gelen bulantı, titreme, kasılma, heyecan, korku, bayılma hissi, ölecekmiş gibi olma. Bu yakınmalar iki ay önce ilk kez dendiği kannabis kullanımı ertesinde ortaya çıkmış. Panik atağı belirtileri kullanımın hemen ardından başlamış ve yarım saat sürmüştü. Bu olaydan sonra kannabis kullanan arkadaşlarıyla görüşmekten kaçınmaya başlamış. Bir daha hiç kannabis almamış. İlk atakları izleyen günlerde hemen her gün, günde 2-3 kez panik atakları tekrarlamış ve bu nedenle üç kez acil servise başvurmuş. Özellikle son iki haftadır evde yalnız kalmaktan kaçınma, dershaneye gidememe, otobüse binememe gibi agorafobik kaçınma davranışları başlamış. Yine, son 10 gün içinde belirginleşen beden sağlığı ile ilgili endişeleri ve atakların tekrarlayacağı endişesi yoğunlaşmış. Sosyal ve akademik işlevselliği belirgin derecede bozulmuş. Bu dönemde kardiyoloji bölümüne de başvuran hastanın yapılan EKG'si olağan olup, ekokardiyografide "mitral valv prolapsusu" saptanmış ve metoprolol 25 mg/gün önerilmiş. Ancak yan etkileri olabileceği düşüncesiyle ilacı kullanmaktan kaçınmış.

Özgeçmişinde bir özellik bulunmayan hastanın soygeçmişinde anne ve teyzesinin agorafobili PB tanısıyla halen tedavi altında oldukları öğrenildi. Hastanın fizik ve nörolojik muayenesi olağandı. Hastanın ilk panik atağı iki ay önce yalnızca bir kez kullandığı kannabis kullanımıyla zamansal bir ilişki göstermekle birlikte, madde entoksikasyonu ya da kesilmesi ile ilişkili olmaması, sonrasında spontan panik ataklarının olması, bir aydan uzun sürmesinden ötürü DSM-IV madde kullanımına bağlı anksiyete bozukluğu ölçütlerini karşılamamaktaydı. Spontan panik atakların varlığına rağmen DSM-IV PB süre ölçütünü karşılamamasından ötürü, hastanın PB hakkında bilgilendirilerek ilaçsız izlenmesine karar verildi. Hastada başka bir psikiyatrik bozukluk yoktu. Başvurusu öncesinde yapılmış olan biyokimyasal incelemeleri olağan olan hastadan ek olarak tiroid fonksiyon testleri, idrarda madde kullanımı paneli (esrar, amfetamin, benzodiazepin, opioid, kokain), beyin tomografisi ve EEG istendi. İki hafta sonra yapılan görüş-

mede hastanın tüm yakınmalarının özellikle de beklenti anksiyetesinin sürdüğü, panik atağını tetikleyebileceği düşüncesi ile en ufak bir fiziksel aktivite yapmaktan kaçındığı ve anksiyete duyarlılığının belirgin olduğu anlaşıldı. Agorafobik kaçınma davranışlarının artarak devam ettiği görüldü. Tiroid test sonuçları, beyin tomografisi ve EEG'si olağan olup, madde kullanımı paneli negatifti. Hastaya sertralin 50 mg/gün ve alprazolam 1.5 mg/gün başlandı. Bu tedavinin 2. haftasında hiç bir yerde yalnız kalamaması nedeniyle gündüz hastası olarak psikiyatri servisine yatırıldı. Yatırmaktaki bir başka amaç ayaktan yapamadığı "gerçek yaşamda alıştırtma tekniklerinin" tedaviye eklenmesiydi. İlk birkaç gün servisteki destekleyici ortam içinde anksiyetesinin bir miktar azaldığı görüldü. Hemen yatışında yapılan rutin biyokimyasal incelemelerde karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)'nin yüksek çıkması (SGOT: 84 U/L, SGPT: 129 U/L) üzerine sertralin dozu yükseltilemedi. İstenen gastroenteroloji konsültasyonu önerilerine uyularak sertralin kesildi ve mirtazapin 30 mg/gün başlandı. Alprazolam yerine de karaciğer işlevlerini görece daha az etkileyen lorazepam 2 mg/gün verildi. Hastanın anksiyetesinin serviste de azalmaması nedeniyle hastaya gerçek yaşamda alıştırtma egzersizleri uygulanamamıştır. Yapılan ileri karaciğer tetkiklerinde olağan dışı bir bulgu saptanmayan hasta toplam 22 günlük servis yatışı sonrası "haliyle" taburcu edildi. Hospitalizasyon sonrası 10. günde poliklinikte değerlendirilen hastanın yaklaşık 4 haftadır mirtazapin 45 mg/gün ve lorazepam 2 mg/gün tedavisini sürdürmesine karşın panik ataklarının, beklenti anksiyetesinin ve agorafobik kaçınmasının sürdüğü görüldü, işlevselliğinde hiç düzelme olmamıştı. Ayrıca panik atakları sırasında ve atakların olmadığı dönemlerde kişiyi oldukça korkutan "depersonalizasyon belirtilerinin" tabloya eklendiği görüldü. Yinelenen KCFT'nin olağan olması nedeniyle lorazepam 1-2 mg/gün olarak sürdürülürken, mirtazapin azaltılarak kesildi ve paroksetin başlandı. Paroksetin 20 mg/gün doza çıkıldığında bulantı, kusma, iştah kaybı yakınmalarının oluşması üzerine tekrar gastroenteroloji konsültasyonu yapıldı. Biyokimyasal incelemelerinde hiperkalsemi (Serum Ca: 11.1 mg/dl) saptanması üzerine hasta dahiliye servisine yatırıldı ve psikiyatrik izlemi sürdürüldü. Paroksetin dozu 30 mg/güne çıkıldı. Ancak KCFT tekrar yükseldi (SGOT: 100 U/L, SGPT: 198 U/L) ve hemen paroksetin 20 mg/güne düşüldü. Hastanın beklenti anksiyetesinin şid-

detinde ve panik atakların sıklığında biraz azalma olmakla birlikte, depersonelizasyon belirtilerinde bir değişiklik olmadı. Paroksetin doz artırımı ile KCFT'nin yükselmesi, anksiyetesinin yeterince denetlenememesi nedeniyle ketiapin 25 mg/gün tedaviye eklendi. Üç gün sonra ketiapin günde 50 mg'a çıktı. KCFT normalleşen hastanın hiperkalsemisi egzojen kalsiyum tabletleri kullanımına (self-medikasyon) bağlandı. Kan kalsiyum değerlerinin normal düzeylere gerilemesi sonucu taburcu edildi. Taburculuk ertesinde KCFT stabil seyretti. Ketiapin ve paroksetin tedavisiyle PB belirtilerinde yatışma gözlemlendi. Paroksetinin yaklaşık 6. haftasında başlanan düşük doz ketiapine hasta iki hafta içinde yanıt verdi. Panik ataklarının sonlandığı, beklenti anksiyetesinin belirgin oranda azaldığı, depersonelizasyon belirtilerinin tamamen ortadan kalktığı görüldü. Düzeltme artarak devam ettiği için güçlendirme tedavisi aynı dozlarda 4 ay daha sürdürüldü. Belirtisiz geçen üç ay "remisyon" olarak kabul edilerek ketiapin önce 25 mg/gün ve ardından 12.5 mg/güne düşürülerek, bir ay içinde kesildi. Hasta tedavisinin 13. ayında yalnızca paroksetin 20 mg/gün ile izlenmekte olup, halen tam remisyondadır.

## TARTIŞMA

Bu hastanın tedavisi birkaç nedenden ötürü zordu. Birincisi hastanın anksiyetesinin ve anksiyete duyarlılığının şiddetli olmasının temel nedeni olan depersonelizasyon belirtilerinin ön planda olmasıydı. Klinik tablosunda depersonelizasyon belirtileri önde gelen PB hastalarında panik ataklarının diğer PB hastalarından, daha sık olduğu ve işlevsellikte bozulmanın daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (6). Depersonelizasyon, agorafobik kaçınma davranışları için bir belirleyici olup bizim hastamızda olduğu gibi PB hastalarında agorafobinin daha hızlı oluşmasına yol açmaktadır. İkincisi, SGI'leri ile KCFT'nin bozulması hastanın tedavisinde etkin terapötik dozlara çıkılmasını engellemiştir. Başlangıçta sertralin ile oluşan KCFT yükselmesinden ötürü mirtazapine geçilmiş, ancak PB belirtileri hiç yatışmamıştır. Paroksetine geçildiğinde ise aynı nedenle doz artımı yapılamamış, yalnızca düşük dozlarda kalınarak KCFT'nin yükselmesi engellenebilmiştir. Lorazepamın dozu ise bağımlılık riski ve yapılması planlanan alıştırma ödevlerini (ancak hastanın uyumsuzluğu nedeniyle yapıla-

mayan) olumsuz etkileyebileceği için arttırılmamıştır.

Atipik antipsikotiklerin PB'nda eş tanımlı psikotik bozukluk varlığında ve tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilmesi belirtilmektedir. Henüz yeterli çalışma bulunmamakla birlikte atipik antipsikotikler bipolar bozukluk ve PB birlikteliği olan hastalarda (7) ve panik atakların bulunduğu şizofreni hastalarında (8) denenmiştir. Tedaviye dirençli PB olgularında, mevcut farklı türlerden antidepresan ilaç tedavisine olanzapin eklenmesiyle kısa süre içinde yanıtlanabildiği bildirilmiştir (9-11). Bu hasta sunumlarına dayanarak yapılan açık ve kontrolsüz bir çalışmada tedaviye dirençli PB olan 10 hastaya yalnızca olanzapin verilmiş ve ortalama 12.3 mg/gün olanzapin tedavisiyle 8 hafta sonra hastaların %50'sinin panik ataksız olduğu saptanmıştır (12). Söz konusu çalışmada günlük maksimum dozu 20 mg olan olanzapin, hastalarda panik atakların sıklığını ve şiddetini, beklenti anksiyetesinin ve fobik kaçınmanın düzeyini ve yetiyitimi azaltmış, yaşam kalitesini yükseltmiştir. Yine SGI'lerine yanıt vermeyen ve çoğu diğer atipik antipsikotiklere intoleransı olan, depresyon ve anksiyete bozukluğu hastalarında (ikisi PB hastası), kullanılmakta olan SGI'ne günde 7.5-15 mg aripiprazol eklenmesiyle, hasta grubunun %59'unda tam yanıt alındığı gözlemlenmiştir (13). Çeşitli SGI'lerine yanıt vermemiş, tedaviye dirençli iki PB hastasından birinde ziprasidonun 80 mg/gün dozunda tek başına verilmesiyle ya da 4 mg/gün tiagabin tedavisine 40 mg/gün ziprasidon eklenmesiyle hastaların önemli ölçüde düzeldiği ve işlevselliklerini tekrar kazandıkları bildirilmiştir (14).

Bu hastada ketiapinin anksiyolitik etkisinin olması ve karaciğer işlevleri üzerine görece güvenli olması dayanılarak tedaviye düşük doz ketiapin eklenmiştir. Literatürde PB tedavisinde ketiapinin ne tek başına, ne de bir SGI'ne ekleme biçiminde güçlendirme tedavisi olarak kullanımı yer almamaktadır. Ketiapinin histamin H1 reseptörleri üzerinden sedatif ve anksiyolitik etki göstermiş olması olasıdır (15). Ketiapin diğer atipik antipsikotikler gibi tedaviye dirençli PB hastalarında güçlendirme tedavisi olarak düşünülebilir. Bunun yanı sıra, bizim hastamızda olduğu gibi madde bağımlılığı/kötüye kullanım potansiyeli olan ve depersonelizasyon belirtilerinin önde olduğu, özellikle anksiyete duyarlılığı yüksek olan ya da çeşitli nedenlerle (tıbbi durum, ilaca intolerans vb) etkin SGI tedavisinin mümkün olmadığı PB hastalarında ketiapin kullanımı yararlı olabilir.

## Kaynaklar:

1. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 171-199
2. Bakker A, van Balkom AJLM, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 163-167
3. Alkın T, Albayrak Ö, Kaya B, Onur E. Panik Bozukluğunda Tedavi Kılavuzu. Anksiyete Bozuklukları Tedavi Kılavuzu. Tükel R (editor). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2004: 1-51
4. Corominas A, Guerrero T, Vallejo. Residual symptoms and comorbidity in panic disorder. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 399-406
5. Bandelow B, Ruther E. Treatment-resistant panic disorder. *CNS Spectr* 2004; 9: 725-739
6. Marquez M, Segui J, Garcia L, Canet J, Ortiz M. Is Panic disorder with psychosensorial symptoms (Depersonalization-derealization): a more severe clinical subtype? *J Nerv Ment Dis* 2001; 189: 332-335
7. Keck PE, Strawn JE, McElroy SE. Pharmacologic treatment considerations in co-occurring bipolar and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl.1): 8-15
8. Takahashi H, Sugita T, Yoshida K, Higuchi H, Shimizu T. Effect of quetiapine in the treatment of panic attacks in patients with schizophrenia: 3 case reports. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 113-115
9. Etxebeste M, Aragües E, Malo P, Pacheco L. Olanzapine and panic attacks. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 659-660
10. Khaldi S, Kornreich C, Dan B, Pelc I. Usefulness of olanzapine in refractory panic attacks. *Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 100-101
11. Chao IL. Olanzapine augmentation in panic disorder: a case report. *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37: 239-240
12. Hollifield M, Thompson PM, Ruiz JE, Uhlenhuth EH. Potential effectiveness and safety of olanzapine in refractory panic disorder. *Depress Anxiety* 2005; 21: 33-40
13. Worthington JJ, Kinrys G, Wygant LE, Pollacka MH. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 9-11
14. Crane DL. Ziprasidone as an augmenting agent in the treatment of anxiety-spectrum disorders. *CNS Spectr* 2005; 10: 176-179
15. Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 452-457