

TIBBİ DURUMLARDA PSİKOFARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

107.
BÖLÜM

Merve GÜNAY AY¹

GİRİŞ

Tıbbî hastalık ve birden fazla ilaç kullanımının gerekli olduğu durumların varlığında, kullanılan ilaçların birbirleri ile etkileşimleri, psikotrop ilaçların metabolizmasındaki değişikliklerden nasıl etkilendiği ve yan etkilerinin tıbbî hastalık üzerine olumsuz etkilerinin olup olmadığı bilinmelidir (1). İlaç seçimi ve takip aşamasında hasarlı organ sistemi (nörolojik, kardiyovasküler, hematolojik, pulmoner, gastrointestinal, genitoüriner, kas-iskelet, endokrin veya dermatolojik) dikkate alınmalıdır. Herhangi bir sistemde var olan bozukluğun, psikiyatrik semptomatolojiyi, ilaç metabolizmasını ve ilaca yanıtı etkileyebileceği unutulmamalıdır (2).

Oral alımı mümkün olmayan hastalarda analjezik, anksiyolitik, antidepresan ve antipsikotik ilaçların seçimi daralmakta, kısa yarı ömürlü sedatif ve anksiyolitik ilaçların kullanımında artış olabilmektedir. Herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda bu etki süresinin en aza indirilmesi ve hızlı ilaç geçişi sağlanması için fluoksetin ve diazepam gibi uzun yarı ömürlü ilaçlardan kaçınılmalı, sertralin ve midazolam gibi kısa yarı ömürlü ilaçlar tercih edilmelidir (2). Çoklu ilaç kullanımı şiddetli durumlarda gerekli olsa da, mümkün olduğunca monoterapi önerilmektedir (3).

KARACİĞER HASTALIKLARI

Psikiyatride ve nörolojide kullanılan ilaçlar, anti-enfeksiyöz ilaçlardan sonra, hepatotoksisiteye neden olan ikinci en önemli ilaç grubudur (4). Psikotropaların çoğu karaciğerde metabolize ol-

maktadır. Bu ilaçları kullanırken karaciğer işlevlerinin takibi oldukça önemlidir. Ancak hangi düzeyde karaciğer hasarının ilacın metabolizmasını etkilediği çok net değildir. Karaciğer hasarında yabancı maddelerin metabolize olma kapasitesi azalır ve bu durum klinik olarak hepatik ensefalopati ve ilaçlara bağlı yan etki artışı ile sonuçlanabilir. Plazma proteinleri ve pıhtılaşma faktörlerini sentezleme yeteneğinde azalma, hipoalbuminemi, asit, proteine bağlanma oranı yüksek olan ilaçlarda toksisite artışı, gastrointestinal irritasyon yapan ilaçlar ve SSRI'lara bağlı kanama ile sonuçlanabilir. Hepatik kan akımında azalma, ilk geçiş eliminasyonuna maruz kalan ilaçların kan plazma düzeylerinde artış ve özefagus varisleri görülebilir (6).

Karaciğer hastalıklarında yukarıda bahsedilen farmakokinetik değişikliklerde psikotrop kullanımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Psikotrop kullanımında genel ilkeler şunlardır:

- Mümkün olduğunca az ilaç kullanılmalıdır.
- Yarı ömrü uzun olan ve aktif hâle gelmesi için metabolize olması gereken ilaçlardan kaçınılmalıdır.
- Geç ortaya çıkan yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.
- Düşük doz başlanmalıdır. Özellikle proteine yüksek oranda bağlanan ilaçlar (TCA¹, SSRI² sitalopram hariç, trazodon, antipsikotikler) ve ilk geçiş metabolizması yoğun olan ilaçlarda (TCA, Haloperidol).

¹ TCA: Trisiklik Antidepresan

² SSRI: Serotonin Gerilim İnhibitörü

¹ Uzman Doktor, SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Kliniği, mervegunayay@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-7156-7181

larla psikotropaların etkileşimine dikkat edilmelidir. Enfluran, TCA kullanan hastalarda nöbeti tetikleyebilmektedir. Petidin, MAOI alan hastalarda fatal eksitator reaksiyonları ve SSRI alan hastalarda serotonin sendromunu tetikleyebilmektedir. MAOI'leri cerrahiden 2 hafta önce kesilmelidir. SSRI'lar muhtemelen cerrahide güvenlidir ancak diğer serotonerjik ilaçlarla kullanılmamalıdır. Ayrıca kanama zamanını uzatabilmektedirler. TCA'ların güvenliği açık değildir ve etkisi uzun sürdüğü için bir süre öncesinde kesilmelidir. Antipsikotikler muhtemelen güvenlidir, preoperatif olanzapin deliryum riskini azaltmaktadır. Ancak klozapin anesteziye uyandırma süresini uzatabilmektedir. Benzodiyazepinlere çoğunlukla devam edilir. Antikonvülsanlara epilepside her zaman devam edilmelidir. Lityum minor cerrahide güvenlidir ancak majör cerrahiden önce yavaşça kesilmeli ve elektrolitler normale dönünce tekrar başlanmalıdır (6).

SONUÇ

Tüm bu bilgiler ışığında tıbbî durumlarda psikotrop seçerken; hasarlı organ ve buna bağlı kullanılan diğer ilaçların bilinmesi, bunların başlanılacak ilacın metabolizmasına etkisi ve ilaç etkileşimlerinin gözden geçirilmesi, başlanılacak olan ilacın hasarlı organ üzerine olası etkilerinin göz önünde bulundurulması, mümkün olduğunda monoterapi ve yavaş titrasyon şeklinde düzenlenmesi dikkat edilmesi gereken hususlardır.

KAYNAKÇA

1. Türkbay. T. Konsültasyon-liyezon psikiyatrisinde psikofarmakoloji. Tüzün DÜ, Hergüner S. Çocuk Hastalıklarında Biyopsikososyal Yaklaşım.2007. p. 421-45.
2. Stoddard FJ, Usher CT, Abrams AN. Psychopharmacology in pediatric critical care. Child and Adolescent Psychiatric Clinics. 2006;15(3):611-55.
3. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry: John Wiley & Sons; 2015.
4. Biour M, Salem CB, Chazouillères O, Grangé J-D, Serfati L, Poupon R. Hépatotoxicité des médicaments 14e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. Gastroentérologie clinique et biologique. 2004;28(8-9):720-59.
5. Özkan S. Genel tıpta psikotrop ilaç kullanımı. Psikofarmakolojide yenilikler sempozyumu. 1991. İstanbul.
6. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry: John Wiley & Sons; 2018.
7. Telles-Correia D, Barbosa A, Cortez-Pinto H, Campos C, Rocha NB, Machado S. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. World journal of Gastrointestinal pharmacology and therapeutics. 2017;8(1):26.
8. Atmaca M. Acute Severe Hepatotoxicity Associated with Clomipramine. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2011;21(2):154-5.
9. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. American Journal of Psychiatry. 2014;171(4):404-15.
10. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clinical pharmacology & therapeutics. 2011;89(6):806-15.
11. Boyer WF, Blumhardt CL. The safety profile of paroxetine. The Journal of clinical psychiatry. 1992.
12. Reed VA, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The safety of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of research. CNS drugs. 2016;30(7):603-28.
13. Aronson J. Meyler's side effects of Psychiatric Drugs: e-book. Oxford. United Kingdom: ELSEVIER; 2009.
14. Selim K, Kaplowitz N. Hepatotoxicity of psychotropic drugs. Hepatology. 1999;29(5):1347-51.
15. Marwick KF, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. Clinical neuropharmacology. 2012;35(5):244-53.
16. Erdogan A, Kocabasoglu N, Yalug I, Ozbay G, Senturk H. Management of marked liver enzyme increase during clozapine treatment: a case report and review of the literature. The International Journal of Psychiatry in Medicine. 2004;34(1):83-9.
17. Schuster D, Laggner C, Langer T. Why drugs fail-a study on side effects in new chemical entities. Current pharmaceutical design. 2005;11(27):3545-59.
18. Dostert P, Strolin Benedetti M. Mécanismes biochimiques de l'hépatotoxicité des psychotropes. L'Encéphale: Revue de psychiatrie clinique biologique et thérapeutique. 1984.
19. Au JS, Pockros PJ. Drug-induced liver injury from antiepileptic drugs. Clinics in liver disease. 2013;17(4):687-97.
20. Andrade R, Lucena MI, Alcantara R, Fraile J. Bentalpam-associated chronic liver disease. The Lancet. 1994;343(8901):860.
21. Fang MH, Ginsberg AL, Dobbins WO. Cholestatic jaundice associated with flurazepam hydrochloride. Annals of Internal Medicine. 1978;89(3):363-4.
22. Taylor D, Paton C. The Maudsley prescribing guidelines: CRC press; 2009.
23. Golebiewski K. Antipsychotic Monitoring. Graylands Hosp Drug Bull. 2006;14(3):4.
24. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. Gut. 2009;58(11):1555-64.
25. H Park S, Ishino R. Liver injury associated with antidepressants. Current drug safety. 2013;8(3):207-23.
26. Semerci B, Öztürk M, Türkbay TÇ. Ergen Psikofarmakolojisi. İstanbul: Renk Matbaası Basım. 2015:227-43.

27. Levy NB. Psychopharmacology in patients with renal failure. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 1990;20(4):325-34.
28. Toprak Ö, Cirit M, Ersoy R, Üzümlü A, Özümür Ö, Çobanoğlu A, et al. New-onset type II diabetes mellitus, hyponatremic non-ketotic coma, rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient treated with sulpiride. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(3):662-3.
29. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide: Cambridge University Press; 2014.
30. McIntyre RS, Baghdady NT, Banik S, Swartz SA. The use of psychotropic drugs in patients with impaired renal function. *Primary Psychiatry*. 2008;15(1):73.
31. Baumgart U, Schmid R, Spiessl H. Olanzapine-induced acute rhabdomyolysis. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38(01):36-7.
32. Marsh SJ, Dolson GM. Rhabdomyolysis and acute renal failure during high-dose haloperidol therapy. *Renal failure*. 1995;17(4):475-8.
33. Smith RP, Puckett BN, Crawford J, Elliott RL. Quetiapine overdose and severe rhabdomyolysis. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24(3):343.
34. Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(10):3736-45.
35. Palmer SC, Natale P, Ruospo M, Saglimbene VM, Ravidranath KS, Craig JC, et al. Antidepressants for treating depression in adults with end-stage kidney disease treated with dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 (5).
36. Dev V, Dixon SN, Fleet JL, Gandhi S, Gomes T, Harel Z, et al. Higher anti-depressant dose and major adverse outcomes in moderate chronic kidney disease: a retrospective population-based study. *BMC nephrology*. 2014;15(1):79.
37. Tzeng N-S, Hsu Y-H, Ho S-Y, Kuo Y-C, Lee H-C, Yin Y-J, et al. Is schizophrenia associated with an increased risk of chronic kidney disease? A nationwide matched-cohort study. *BMJ open*. 2015;5(1):e006777.
38. Kessing LV, Gerds TA, Feldt-Rasmussen B, Andersen PK, Licht RW. Use of lithium and anticonvulsants and the rate of chronic kidney disease: a nationwide population-based study. *JAMA psychiatry*. 2015;72(12):1182-91.
39. Cohen LM, Tessier EG, Germain MJ, Levy NB. Update on psychotropic medication use in renal disease. *Psychosomatics*. 2004;45(1):34-48.
40. Gaziano JM, editor Global burden of cardiovascular disease. In *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Zipes DM, Libby P, Bonow RM & Braunwald E; 2005: Citeser.
41. Glassman AH, Preud'homme XA. Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. *The Journal of clinical psychiatry*. 1993.
42. Fernandez F. Depression and its treatment in cardiac patients. *Texas Heart Institute Journal*. 1993;20(3):188.
43. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, Walsh BT, Woodring S, Bigger JT. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Archives of general psychiatry*. 1987;44(3):273-5.
44. Kovacs D, Arora R. Cardiovascular effects of psychotropic drugs. *American journal of therapeutics*. 2008;15(5):474-83.
45. Cochran KA, Cavallari LH, Shapiro NL, Bishop JR. Bleeding incidence with concomitant use of antidepressants and warfarin. *Therapeutic drug monitoring*. 2011;33(4):433.
46. Honig A, Kuyper AM, Schene AH, van Melle JP, De Jonge P, Tulner DM, et al. Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. *Psychosomatic medicine*. 2007;69(7):606-13.
47. Woodring S, Walsh BT, Giardina EG. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry*. 1991;148(4):512-5.
48. Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. Heart rate variability in schizophrenic patients treated with antipsychotic agents. *Harefuah*. 2001;140(12):1142-7, 231.
49. Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM, Arnold LE, Hechtman L, Abikoff H, et al. Blood pressure and heart rate over 10 years in the multimodal treatment study of children with ADHD. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(2):167-77.
50. Wilens TE, Hammerness PG, Biederman J, Kwon A, Spencer TJ, Clark S, et al. Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66(2):253-9.
51. Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J, Saidi A. Cardiac safety of methylphenidate versus amphetamine salts in the treatment of ADHD. *Pediatrics*. 2009;124(1):e75-e80.
52. İnce C, Karakuş M. Çocuk ve Ergen Kardiyolojik ve Respiratuar Hastalıklarda Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi. *Türkiye Klinikleri Child Psychiatry-Special Topics*. 2016;2(2):29-36.
53. Karadeniz S, Kandil ST. Çocuk ve Ergen Nörolojik Hastalıklarda Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi. *Türkiye Klinikleri J Child Psychiatry-Special Topics*. 2016;2(2):18-28.
54. Elger CE, Johnston SA, Hoppe C. Diagnosing and treating depression in epilepsy. *Seizure*. 2017;44:184-93.
55. Anbarasan D. Cognitive and Behavioral Interventions in Patients With Epilepsy. *Neurology*. 2016;29.
56. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B, et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy & Behavior*. 2008;13:S1-S29.
57. LaFrance Jr WC, Kanner AM, Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *International review of neurobiology*. 2008;83:347-83.
58. Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: a review of the evidence. *Epilepsy & Behavior*. 2016;61:282-6.
59. Macrodimitris S, Wershler J, Hatfield M, Hamilton K, Barks-Dermott B, Mothersill K, et al. Group cognitive-behavioral therapy for patients with epilepsy and comorbid depression and anxiety. *Epilepsy & Behavior*. 2011;20(1):83-8.

60. Tadokoro Y, Oshima T, Kanemoto K. Interictal psychoses in comparison with schizophrenia—a prospective study. *Epilepsia*. 2007;48(12):2345-51.
61. Karadeniz S, Karakuş M, Duran B, Ince C, Kandil S. Postictal psychosis and aripiprazole treatment in an adolescent with epilepsy and mild mental retardation: Case report. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2014;15:S35-S8.
62. Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, Serdaroglu A, Soysal S, Kockar I. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *Journal of child neurology*. 2003;18(2):109-12.
63. Fosi T, Lax-Pericall MT, Scott RC, Neville BG, Aylett SE. Methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder in young people with learning disability and difficult-to-treat epilepsy: Evidence of clinical benefit. *Epilepsia*. 2013;54(12):2071-81.
64. Santos K, Palmini A, Radziuk AL, Rotert R, Bastos F, Booi L, et al. The impact of methylphenidate on seizure frequency and severity in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and difficult-to-treat epilepsies. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013;55(7):654-60.
65. Dunn DW, Kronenberger WG. Attention, Executive Function, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychiatric Symptoms of Epilepsy*: Springer; 2016. p. 213-34.
66. Wernicke JF, Holdridge KC, Jin L, Edison T, Zhang S, Bangs ME, et al. Seizure risk in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2007;49(7):498-502.
67. Mukaddes N. Yaşam boyu dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve eşlik eden durumlar. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 2015.
68. Behere PB, Das A, Behere AP. *Clinical Psychopharmacology: An Update*: Springer; 2018.
69. Özkan S. Solunum sistemi hastalıklarının psikiyatrik yönleri. *Psikiyatrik Tıp*. 1993:109-11.