

Perindopril Kullanımı Sonrasında Serum Lityum Düzeyinde Yükselme: Bir Olgu Bildirimi

Filiz Alkan¹, Kürşat Altınbaş²

¹Asist. Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Psikiyatri Servisi,
İstanbul - Türkiye

²Psikiyatrist, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi, İstanbul - Türkiye

ÖZET

Perindopril kullanımı sonrasında serum lityum düzeyinde yükselme: Bir olgu bildirimi

Lityum, bipolar bozukluğun akut ve profilaktik tedavisinde kullanılmaktadır. Terapötik kan düzeyi aralığının dar olması sebebiyle, kan konsantrasyon düzeyinin düzenli olarak takibi gerekmektedir. Bu nedenle, ek hastalık veya kombinasyon amacıyla tedaviye eklenen ilaçlarla kan düzeyi yükseltilmekte ve zehirlenme belirtileri gözlemlenebilmektedir. Özellikle non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİD), tiazid diüretikler, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile ilaç etkileşimine sık rastlanır. Bu yazıda, bipolar bozukluk tip II tanısıyla 17 yıldır lityum kullanan ve tedavi rejimine hipertansiyon nedeniyle perindopril eklenmesi sonrası lityum kan konsantrasyonu yükselen bir olgu, ilaç etkileşimi bağlamında tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Lityum, ACE inhibitörleri, perindopril, ilaç etkileşimleri

ABSTRACT

Increase in serum lithium levels induced by perindopril use: a case report

Lithium is widely used for the acute and prophylactic treatment of bipolar disorders. Blood levels of lithium must be monitored regularly because of the low therapeutic index. Combination treatments for comorbid general medical conditions may increase lithium levels and intoxication symptoms can be seen. Interactions particularly with non-steroid anti-inflammatory medicines, thiazide diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors are common. In this case report, increase in serum lithium levels after perindopril prescription for hypertension in a patient with bipolar disorder type II treated with lithium for 17 years was presented.

Key words: Lithium, ACE inhibitors, perindopril, drug interactions

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Asist. Dr. Filiz Alkan, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Psikiyatri Servisi 34147 Bakırköy,
İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1307

Elektronik posta adresi / E-mail address:
alkanfiliz@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
30 Mayıs 2011 / May 30, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:
28 Haziran 2011 / June 28, 2011

GİRİŞ

Bipolar bozukluk, tekrarlayan hipomanik/manik, depresif ve karma dönemlerle karakterize bir duygudurum bozukluğudur (1). Bipolar bozukluğun toplumdaki yaygınlığı, yaklaşık olarak %1 olarak bilinmektedir (2). Tedavisinde, başta lityum olmak üzere duygudurum dengeleyiciler ilk sırada kullanılmaktadır. Lityum, duygudurum dengeleyici olarak ilk kez 1949 yılında kullanılmaya başlanmıştır (3) ve 1969 yılında FDA tarafından onaylanmasının ardından, artan farmakolojik seçeneklere rağmen, günümüzde bipolar bozukluk tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaya devam etmektedir (1,4). Ancak ne yazık ki lityumun, 0.6-1.5 mEq/L arasında değişen görece dar bir terapötik kan düzeyi aralığı vardır. Bipolar bozukluğun düzelme dönemlerinde kan düzeyi aralığı 0.6-1.2 mEq/L olarak hedeflenirken, hastalık dönemlerinde kan düzeyi 0.8-1.5 mEq/L düzeyine kadar artırılabilir (5). Lityum

kullanımı sırasında zehirlenme terapötik dozlarda da ortaya çıkabilirken, 1.5 mEq/L üzeri kan konsantrasyonlarında bu riskin artması nedeniyle, sık takip etmek veya dozu azaltmak gerekebilir (5,6).

Kan düzeyinde hızlı yükselme ve zehirlenme, özellikle non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİD), tiazid diüretikler, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi renal fonksiyonu azaltan ilaçları kullanan hastalarda dikkat edilmesi gereken bir durumdur (5). ACE inhibitörleri, glomerüler filtrasyon basıncını azaltarak lityumun tübül geri emilimini ve böylelikle, lityum konsantrasyonunu arttırabilirler (7). Kaptopril, enalapril, lisinopril ve imidapril ile lityum etkileşimleri literatürde bildirilmiştir (4,8,9), ancak yeni kuşak bir ACE inhibitörü olan perindopril ile ortaya çıkan lityum serum düzeyinde yükselme daha önce bildirilmemiştir.

Bu olgu sunumunda, bipolar II bozukluk tanısıyla yaklaşık 17 yıldır lityum kullanan ve tedavi rejimine

perindopril eklenmesiyle lityum serum düzeylerinde yükselme saptanan bir olgu, mevcut literatür ışığında tartışılmaktadır.

OLGU

Kırk dokuz yaşında, üniversite mezunu, evli ve bir çocuklu kadın hasta, eşi ve çocuğuyla birlikte yaşıyordu. Yaklaşık 16 yıl kütüphaneci olarak çalıştıktan sonra, 9 yıl önce emekli olmuştu. Hastanemizde, bipolar II bozukluk tanısıyla Raşit Tahsin Duygudurum Merkezi Polikliniği'nde takip edilen hasta, 5 gündür titreme, halsizlik, ağırlık hissi, çarpıntı, baş dönmesi şikâyetlerinin başlaması üzerine polikliniğimize başvurmuştu. Hasta ile yapılan görüşmede, 15 gün önce dahiliye uzmanı tarafından, hipertansiyon tanısıyla tedavisine perindopril 10 mg/gün eklenmesinden 10 gün sonra yakınmalarının başladığı öğrenildi.

Psikiyatrik muayenesinde, hastanın bilinci açık, oryante, koopereydi. Konuşma hızı ve miktarı olağan, çağrışımları düzgün, amaca yönelikti. Düşünce içeriğinde psikotik bulgu saptanmazken, muhakeme ve soyut düşüncesi yeterliydi. Duygulanımı sıkıntılı, duygudurumu ötimik, psikomotor aktivitesi ise hafif artmıştı.

Özgeçmişinde, hastanın ilk şikâyetlerinin 24 yaşında başladığı ve tekrarlayan depresif ataklar nedeniyle, tedavisinin, 2 defası hastanemizde olmak üzere, toplam 3 kez yatırılarak yapıldığı anlaşıldı. Depresyon dönemlerinde uykusuzluk, moral bozukluğu, isteksizlik, hayattan zevk alamama, içe kapanıklık, mutsuzluk, işine gitmek istememe yakınmalarının ön planda olduğu, 1994 ve 2010 yıllarında geçirdiği depresif ataklarından önce, uykusuzluk, konuşkanlık, neşelilik, gezme ve para harcamaya istekindeki artışın eşlik ettiği hipomanik ataklarının olduğu öğrenildi. On yedi yıldır herhangi bir lityum toksisitesi belirtisi olmaksızın, 1200 mg/gün lityum kullanılmaktaydı. Serum lityum seviyesi bu süre içerisinde, 0.6-1.05 mEq/L arasında değişmekteydi. Depresif yinelemeler ve eşik altı depresif belirtilerin tedavisi için son bir yıldır, ek olarak, lamotrijin 150 mg/gün ve ketiapin 600 mg/gün tedavisine de devam etmekteydi.

Hasta, 2005 yılından beri, Hashimoto tiroiditi tanısıyla levotiroksin 50 mg/gün kullanılmaktaydı. Ailesinde herhangi bir psikiyatrik hastalık yoktu. Alışkanlıkları

arasında, özellikle hastalık dönemlerinde miktarı artan düzensiz sigara kullanımı olduğu, son 1 aydır da hiç sigara kullanmadığı öğrenildi. Alkol ve madde kullanım öyküsü yoktu.

Hastanın fizik muayenesinde, vital bulguları normal sınırlarda (arteryel kan basıncı: 120/80 mmHg, nabız: 80/dk, solunum sayısı: 19/dk, vücut sıcaklığı: 36.8 °C) olup, her iki elde kaba tremor dışında herhangi patolojik bulguya da rastlanmadı.

Benzer şekilde, rutin laboratuvar incelemelerinde de klinik açıdan anlamlı düzeyde patolojik bir değer saptanmadı (Hgb: 10.9 g/dL, Hct: %32, sT3: 1.61 pg/ml, TSH: 5.30 µLU/ml, ALT: 20 IU/L, AST: 14 IU/L, üre: 36 mg/dL, kreatinin: 0.9 mg/dL). Hastanın serum lityum seviyesi 1.38 mEq/L olarak ölçüldü ve en son lityum dozunu yaklaşık 12 saat önce aldığı öğrenildi. Kardiyak bir patolojiyi dışlamak için çekilen elektrokardiyografide patolojik bulgu saptanmadı.

Hastanın 17 yıldır lityum kullanımının olduğu, bu süreçte lityum düzeyinin hep aynı aralıkta seyrettiği ve perindopril kullanımından kısa bir süre sonra serum lityum seviyesinde yükselme olduğu göz önünde bulundurulduğunda, lityum serum konsantrasyonundaki bu değişikliğin, perindopril eklenmesi sonrasında ortaya çıkan ilaç etkileşimi sonucu geliştiği düşünüldü. Hastanın hipertansiyon tedavisinin düzenlenmesi ve lityum intoksikasyonu açısından değerlendirilmesi amacıyla, dahiliye konsültasyonu istendi. Dahiliye konsültan hekimi tarafından perindopril kesilerek, hipertansiyon için metoprolol 50 mg/gün eklendi. Lityum dozu 900 mg/gün'e düşürüldü. Beş günlük kontroller ile poliklinikte ayaktan takibi planlandı. Takip eden 5. günde, hastanın serum lityum düzeyi 0.92 mEq/L olarak ölçüldü. Eş zamanlı olarak, hastanın yakınmaları da azaldı. İleri dönemdeki takiplerinde, lityum düzeyinde yükselme gözlenmedi ve 0.78-0.92 mEq/L aralığında seyretti.

TARTIŞMA

Lityum bipolar bozuklukta, akut mani ve depresyon tedavisi yanında koruyucu amaçla da kullanılmakta olup, suisid riskini azalttığı yönünde çalışmalar da bulunmaktadır (1,10).

Serbest bir iyon olarak lityum, tama yakın olarak

böbreklerden atılır ve proksimal tubülden %60-80 oranında geri emilir (11). Uzun süreli lityum tedavisi, renal konsantrasyon yeteneğinde azalmaya sebep olarak glomerüler filtrasyon hızını azaltabilir (12). Dehidratasyon gibi glomerüler filtrasyon hızını azaltan faktörler serum lityum seviyesini artırabilirlerken, glomerüler filtrasyonu arttıran faktörler ise lityum seviyesini azaltabilirler (11). Terapötik aralığının dar olmasından dolayı, lityum konsantrasyonundaki hafif değişiklikler ciddi yan etkilere sebep olabilirler. Literatürde özellikle ACE inhibitörleri, NSAİD ve tiazid diüretiklerin lityum geri emilimini artırarak, kan lityum konsantrasyonlarını artırabileceği üzerinde durulmaktadır. Sıvı kaybını artıran hastalıklar, sodyum ve potasyum dengesizliği de lityum kan konsantrasyonunu artıran diğer faktörlerdir (5). Olgumuzda ise, alınan sıvı miktarında bir değişiklik olmadığı, hipertansiyon dışında ek hastalığının bulunmadığı göz önüne alındığında, lityum düzeyinde saptanan yükselmenin perindopril kullanımına bağlı olarak geliştiği düşünüldü.

ACE inhibitörleri, anjiyotensin II yapımını inhibe ederek glomerüler filtrasyonu azaltırlar. Böylece renal lityum klirensi azalır (8). Kaptopril, enalapril, lisinopril ve imidapril kullanımının lityum düzeylerinde yükselmeye sebep olabileceğini belirten olgular bildirilmiştir (4,8,9,13). Ancak, bizim olgumuzda olduğu gibi perindopril kullanımında lityum düzeylerinde değişim olduğuna dair literatürde bir bildirim yoktur. Finley ve arkadaşlarının (14) yaptıkları 20 hastanın katıldığı vaka-kontrol çalışmasında, lityum kan düzeyi sabit olan bireylerde ACE inhibitörü başlandıktan sonra lityum kan konsantrasyonunun %36.1 arttığı, lityum klirensinin %25.5 azaldığı tespit edilmiştir. Dört hastada ise lityum intoksikasyonu gözlenmiştir. Zehirlenme belirtileri ilaç kombinasyonu sonrasında kademeli olarak artarken, 3-5 hafta içerisinde belirginleşmektedir (4). ACE inhibitörleri ve lityum kombinasyonu sonucunda gelişen zehirlenmelerde baş dönmesi, bulanık görme, tremor, bulantı, kusma ve konfüzyon gibi klinik belirtilerin

görülebileceği bildirilmiştir (15). Bizim olgumuzda lityum konsantrasyonunun yükselme belirtileri, baş dönmesi ve tremor olarak gözlemlendi. Olgumuzda, belirtilerin perindopril kullanımının 10. gününde başlaması, kan düzeyinin zehirlenme düzeyinde olmaması erken müdahalenin, belirtilerin şiddetlenmeden kontrol altına alınmasını sağladığını göstermiştir.

Literatürde, perindopril ve lityum etkileşimi ile ilgili olgu bildiri bulunmamaktadır. Bu açıdan, klinisyenler, yeni kuşak ACE inhibitörleri kullanan hipertansiyon eşanlı hastalarda lityum düzeylerini yakından takip etmeli ve hipertansiyon tedavisini yürüten hekimle işbirliği halinde olmalıdır. Perindoprilin, glomerüler filtrasyon hızını etkilemeden böbrek kan akımını arttırdığı bildirilmiştir (16). Ayrıca, böbrekten sodyum atılımını arttırdığı da saptanmıştır (17). Bu nedenle, olgumuzdaki lityum düzeyinin yükselmesinde, natriürece bağlı olarak lityum geri emiliminin artması etken olabilir.

SONUÇ

Bu olgu sunumunun, lityum tedavisine perindopril eklenmesi sonrası gelişen lityum serum düzeyinde yükselmenin, ulusal ve uluslararası yazında ilk kez bildirilmesi nedeniyle, klinisyenlerin günlük pratik uygulamalarına olumlu katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu olgudan yola çıkarak, öncelikle lityum tedavisi alan hastaların ilaç kombinasyonları konusunda dikkatli değerlendirilmeleri gerekliliğinin vurgulanması amaçlanmıştır. Lityumun terapötik doz aralığının dar olduğu ve konsantrasyonundaki hafif değişikliklerin ciddi yan etkilere sebep olabileceği, hastanın tedaviye uyumunu bozabileceği akılda tutulmalıdır. Ek ilaç başlanması gereken durumlarda, hastayı zehirlenme belirtilerine karşı bilgilendirme, sık aralıklarla lityum kan konsantrasyonu takibi yapma ve gereken durumlarda lityum dozunu azaltma konusunda dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Freeman MP, Freeman SA. Lithium: clinical considerations in internal medicine. *Am J Med* 2006; 119:478-481.
2. Vahip S. Bipolar depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2004; 7:41-44.
3. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 36:349-352.
4. Chandragiri SS, Pasol E, Gallagher RM. Lithium ACE inhibitors, NSAIDs, and verapamil. A possible fatal combination. *Psychosomatics* 1998; 39:281-282.
5. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:666-674.
6. Habermeyer B, Hess M, Kozomara-Hocke P, Mager R, Kawohl W. Lithium intoxications at normal serum levels. *Psychiatr Prax* 2008; 35:198-200.
7. Juurlink D, Mamdani M, Kopp A, Rochon P, Shulman K, Redelmeier D. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:794-798.
8. Teiletbaum ML. A significant increase in lithium levels after concomitant ACE inhibitor administration. *Psychosomatics* 1993; 34:450-453.
9. Ide N, Gotou S, Mori M. Hospital pharmacists prevented advance of lithium intoxication through pharmaceutical interventions. *Yakugaku Zasshi* 2009; 129:1007-1011.
10. Schou M. The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior: a review for clinicians. *J Affect Disord* 1998; 50:253-259.
11. Dunne FJ. Lithium toxicity: the importance of clinical signs. *Br J Hosp Med (Lond)* 2010; 71:206-210.
12. Turan MT, Efler E, Tokgöz B, Aslan SS, Sofuoğlu S, Utafl C. Effects of long-and short-term lithium treatment on kidney functioning in patients with bipolar mood disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11:149-154.
13. DasGupta K, Jefferson JW, Kobak KA, Greist JH. The effect of enalapril on serum lithium levels in healthy men. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:398-400.
14. Finley PR, O'Brien JG, Coleman RW. Lithium and angiotensin converting enzyme inhibitors: evaluation of a potential interaction. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:68-71.
15. Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics* 2005; 46:464-494.
16. Santoni JP, Richard C, Pouyollon F, Castaings C, Brown C. Tolerance and safety of perindopril. *Clin Exp Hypertens A* 1989; 11 (Suppl.2):605-617.
17. Chaignon M, BarrouZ, Ayad M, Lucsko M, Aubert P, Perret L, Guedon J. Effects of perindopril on renal haemodynamics and natriuresis in essential hypertension. *J Hypertens* 1988; 6:61-64.