



Alkol / Madde Bağımlılarında Ketiapinin Etkisi ve Kötüye Kullanımı: Olgu Serisi ve Gözden Geçirme

Cüneyt Evren, Hasan Turan Karatepe, Agah Aydın, Ercan Dalbudak, Duran Cakmak

ÖZET:

Alkol/madde bağımlılarında ketiapinin etkisi ve kötüye kullanımı: Olgu serisi ve gözden geçirme

Ketiapin atipik antipsikotik olarak değerlendirilen ve şizofrenik bozukluk, bipolar bozukluk ve ilişkili durumların tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Son dönemde yapılan çalışmalarda, hem bu bozukluklarla komorbid hem de tek başına olan alkol/madde kullanım bozukluğunda ketiapinin etkinliğinden bahsedilmektedir. Ancak aynı zamanda ketiapin kötüye kullanımını düşündüren vaka bildirimleri de giderek artmaktadır. Bu yazıda bir bağımlılık merkezinde aynı hafta içinde yatarak tedavi olan ve ketiapini kötüye kullandıkları şüphesi oluşan 3 olgu sunulmuştur. Ayrıca bu vakalar doğrultusunda ketiapinin alkol/madde bağımlılığında hem etkinliği hem de kötüye kullanımını ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Alkol bağımlılığı, madde bağımlılığı, ketiapin, kötüye kullanım

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:148-154

ABSTRACT:

The effect of quetiapine on alcohol/drug dependents and its abuse: A case series and literature review

Quetiapine is an atypical antipsychotic drug, which has been found to be effective in the treatment of schizophrenia, bipolar disorder, and related disorders. Recent studies report the effectiveness of quetiapine among patients with substance use disorders both as a single disorder and as a comorbid disorder with the aforementioned disorders. Case reports have accumulated evidence suggesting that quetiapine may also be abused. In this report we presented 3 cases of inpatients at an addiction treatment center with the suspicion of quetiapine abuse. We also reviewed the literature concerning the effectiveness and abuse potentiality of quetiapine in substance dependent patients.

Key words: Alcohol dependence, substance dependence, quetiapine, abuse

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:148-154

¹Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, AMATEM, İstanbul

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Cüneyt Evren, İcadiye Cad. Menteş Sok., Selçuk Apt. 1/17 Kuzguncuk 34674 Üsküdar, İstanbul -Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-341-0609

Faks / Fax: +90-212-660-0026

Elektronik posta adresi / E-mail address: cuneytevren@yahoo.com, cuneytevren@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 4 Haziran 2008 / June 4, 2008

Bağıntı beyanı:

C.E., H.T.K., A.A., E.D., D.C.: Yok

Declaration of interest:

C.E., H.T.K., A.A., E.D., D.C.: None

GİRİŞ

Ketiapin, dibenzotiazepin türevi olan ve serotonin 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A}, dopamin D₁ ve D₂, histamin H₁, ve adrenerjik 1 ve 2 reseptörlere antagonistik etki eden atipik bir antipsikotik ilaçtır. Gıda ve İlaç Birliği (Food and Drug Administration-FDA) ketiapini şizofreni, akut mani ve bipolar depresyon tedavisinde onaylamıştır (1). Ketiapin'in ayrıca travma sonrası stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, borderline kişilik bozukluğu ve diğer bazı bozukluklarda da tedavi edici değeri olabileceği bildirilmiştir (2). Ketiapin'in psikotik bozukluklardaki antipsikotik etkisi dışında, madde kullanım bozukluğu ve anksiyete bozukluğu gibi diğer bozukluklardaki etkilerinin fark edilmesi, bu bozuklukların tedavisi ile ilgili yapılacak ileri klinik çalışmalara ışık tutacaktır (3).

Bu yazıda ketiapin'in hem şizofrenik ya da bipolar bozukluk ile komorbid hem de tek başına olan alkol/madde kullanım bozukluğu tanılı hastalarda etkinliğini değerlendiren çalışmaların ve ketiapin'in kötüye kullanımını ile ilgili

li olgu yayınlarının gözden geçirilmesi ve aynı hafta içinde servisimizde yatarak tedavi gören madde bağımlılığı tanılı ve ketiapin kötüye kullanımını düşündüren 3 olguyu sunmak amaçlanmıştır.

Komorbid Durumlarda Tedavi

Bazı çalışmalar, şizofreni spektrum bozukluklarının tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaç ketiapin'in, bu bozukluklarla alkol/madde bağımlılığı komorbid olduğunda etkinliği ve güvenilirliğini araştırmışlardır (4-6). Şizofrenik bozuklukta yapılan bir araştırma, ketiapin'in sadece psikotik belirtileri düzeltmediğini, ayrıca uyarıcılara aşermeyi de azalttığını göstermiştir (4). Şizofrenik bozukluk komorbiditesini değerlendiren vaka bildirimlerinde, ketiapin'in çoğul maddeye aşermeyi azalttığı (5) ve genç şizofreni hastalarında alkol ve kokain kullanımını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (6).

Bipolar bozukluk ve uyarıcı bağımlılığı komorbiditesi olan popülasyonlarda yapılan iki çalışmadan ilkinde ko-

kain bağımlılığı olanlarda 12 haftalık ketiapin ek tedavisinin manik ve depresif belirtilerde düzelme ve kokain aşermesinde azalma sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmada kokain için harcanan para ve kullanılan gün sayısında da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir azalma saptanmıştır (4). Diğer çalışmada ise 12 haftalık takip boyunca, kokain/amfetamin bağımlılığı olanlarda tipik antipsikotik tedavisinden ketiapin tedavisine geçilmiş ya da tipik antipsikotik ilaca devam edilmiştir. Bu çalışmada psikiyatrik belirtiler ve kokain'e aşerme ve kullanımında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptanmıştır (7). Her iki çalışmada da ketiapin iyi tolere edilmiş ve hastalar tedavide daha uzun süre kalmışlardır.

Diğer bir çalışmada komorbid şizofreni spektrumu ve madde kullanım bozukluğu (15'i esrar, 10'u alkol, 9'u diğer psikoaktif madde) olan 24 hastanın tedavisi 12 haftalık açık uçlu bir çalışmada ketiapin ile değiştirilmiştir. Bu çalışmada psikiyatrik, ekstrapiramidal ve bilişsel belirtilerin dışında ayrıca madde kötüye kullanımında da (kullanılan gün ve harcanan para) anlamlı bir düzelme olduğu saptanmıştır (8).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bipolar bozukluğu olan 28 hasta 19 haftalık esnek doz ketiapin ile izlenmiş, hastaların %43'si tedavi süresince hiç alkol kullanmamış, %32'si alkol kullanımına depresme yaşamış ve %25'i tedaviyi yarım bırakmıştır. Bu açık çalışmanın sonuçlarına göre tek başına ketiapin tedavisinin kullanımı, alkol alımını, alkol aşermesini ve psikiyatrik belirtilerin yoğunluğunu azaltmıştır. Bu bulgular, en azından seçilmiş vakalarda, ketiapin kullanımının alkol kullanımına depresmeden korumada avantaj sağlayabileceğini göstermektedir (9). Yine yakın zamanda yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ayaktan tedavi gören bipolar ve alkol kullanım bozukluğu olan 115 hastanın tedavisine 600mg/gün ketiapin ya da plasebo randomize olarak eklenip 12 hafta takip edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları ise, ketiapin tedavisi eklenmesinin depresif belirtilerde azalma ile ilişkili olduğunu gösterirken, aynı ilişkinin alkol kullanımı için söz konusu olmadığı saptanmıştır (10).

Bağımlılık Tedavisinde Ketiapinin Etkisi

Opioidlerden arındırma tedavisinde olan popülasyonda ketiapin kullanımını değerlendiren başka bir çalışmada genel olarak klonidin, hidrosizin, trazodon, difenoksilat/atropin ve bazen klordiazepoksid tedavilerine ek ola-

rak hastaların yoksunluk ya da aşerme ihtiyacına göre 4 saatte bir 25 ya da 50 mg ketiapin tablet verildiği bildirilmiştir (11). Bu çalışmada veriler geriye dönük değerlendirilmiş ve 107 hastanın 79'unda ketiapin'in opioid aşermesinin azalmasında yardımcı olduğu, 52'sinde anksiyeteyi azalttığı, 24'ünde somatik ağrıları azalttığı, 22'sinde uyukuları düzelttiği ve 14'ünde de iştahı arttırdığı tespit edilmiştir. Dört hasta ketiapin'den fayda görmediklerini bildirirken, 7 hasta da yan etkiler nedeniyle ketiapin'i tolere edememiştir. Bu çalışmada ketiapin dozu 25 ila 600mg/gün arasında değişmektedir (ortalama±SD doz = 206±122 mg/gün). Yazarlar sonuç olarak opioid kesilmesi sırasında ketiapin kullanımının, opioid yoksunluk belirtilerinin kaybolmasına yardımcı olduğu ve iyi tolere edildiği sonucuna varmışlardır (11).

Geriye dönük dizaynı olan diğer bir çalışmada ketiapin tedavisi (gece verilen 25 ila 200mg/gün) alkol bağımlılığı ve travma sonrası stres bozukluğu olan hastalarda ortalama ayık kalınan gün sayısı ve azalmış hastaneye yatışlarla ilişkili bulunmuştur (12). Bu ilişki ketiapinin bozulmuş uyku üzerine etkisine bağlanmıştır, ancak travma sonrası stres bozukluğunun tedavisinde rol oynamasına ya da doğrudan alkol kullanımını azaltmasına da bağlı olabileceği üzerinde durulmuştur (3). Diğer bir çalışmada Croissant ve arkadaşları (13) yoksunluk sonrası aşerme ve uyku bozukluğu şikayetleri ve depresif ya da anksiyete belirtileri olan 9 vaka (5 erkek 4 kadın) depresmeden koruma amaçlı olarak ketiapin ile ayaktan takip ve tedavi etmişlerdir. En az 1 haftalık ayıklıktan sonra akşam 100 mg/gün şeklinde ketiapin tedavisi başlanmış ve ihtiyaca göre 25mg'lık arttırma ya da azaltma şeklinde doz düzenlenmiştir. Doz 100 ila 200 mg/gün arasında değişmiştir (ortalama 143.8±49.6 mg). Dokuz olgudan biri nazal mukoza şişmesi nedeniyle hemen tedaviyi kesmiştir. Sekiz olgu 2-7 ay arasında ayık kalmış, bu vakalardan biri 10 hafta sonra ilacı kesince depresme yaşamıştır. Ortalama 24.5 (±18.1) gün sonra tüm hedef belirtiler ortadan kalkmıştır. Genel tolere edilebilirlik iyi olarak değerlendirilmiş, ancak 4 hastanın tedavisinin başlangıcında uyku hali ortaya çıkmıştır.

Beş yıldır remisyonunda olan yaşam boyu karışık madde kullanım bozukluğu (alkol, esrar ve kokain bağımlılığı) tanılı 52 yaşındaki erkek hastada zolpidem bağımlılığı, 50mg başlanıp 800mg ile stabilize edilen ketiapinle tedavi edildiği bir vaka sunumunda bildirilmiştir (14). Diğer bir 12 haftalık çift-kör plasebo kontrollü çalışmada alkol kullanımına erken yaşlarda başlama, ağır alkol bağımlılığı ve

psikopatoloji ve tedaviye direnç ile ilişkili olan Tıp B alkol bağımlılarında ketiabinin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışma Tıp B alkol bağımlılarında ketiabinin 400mg gece tek doz şeklinde 12 haftalık kullanımının alkol içilen gün sayısı ve alkol aşermesinde azalma sağladığı bildirilmiştir (15).

Başka bir çalışmada anksiyete belirtileri olan ve ketiabin ile tedavi gören 9 madde bağımlısı (alkol, kokain ve/veya metamfetamin bağımlılığı ve maddeye bağlı anksiyete bozukluğu) hastanın dosyaları geriye dönük incelenmiştir. Ketiabin genellikle iyi tolere edilmiş, 9 olgunun sadece biri artmış anksiyete nedeniyle ilaç almayı kesmiştir. Diğer hastalar uykusuzluk şikayetlerinde ve anksiyete belirtilerinde düzelme tanımlamışlardır. Depresyon ve aşerme ölçeği puanlarındaki azalma anlamlı düzeyde olmuştur. Depresyon ölçeğinde en büyük azalma uykusuzluk, ajitasyon, somatik anksiyete, psikolojik anksiyete, hipokondriasis ve obsesyonel belirtilerde olmuştur. Yapılan ölçümlerde hastaların alkol ve madde kullanmadıkları anlaşılmıştır (16). Aynı çalışmanın devamı niteliğindeki diğer bir çalışmada ketiabinin madde kötüye kullanımı üzerine uzun süreli etkisi araştırılmıştır. Bir yıl takip edilen 9 hastanın 6'sının ketiabin tedavisine devam ettiği, 12 ay süresince tam ayıklıkta artış ve anksiyete, depresyon ve alkol/madde aşermesinde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (17). Yakın zamanda yapılan açık dizaynli bir çalışmada komorbid psikotik bozukluğu olmayan 22 kokain bağımlısı hastada 300 ila 600mg/gün aralığında değişen dozlarda ketiabin'in etkinliği 6 haftalık takipte değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ketiabin kullanımı kokain aşermesini belirgin azaltmış ve bazı olgularda tedaviye yarım bırakmaya neden olan sedasyon ve kilo alımı dışında ketiabin hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir (18).

Ketiabin Kötüye Kullanımı ile İlgili Veriler

Ketiabinin kötüye kullanımı ile ilgili ilk literatür bilgisi Pierre ve arkadaşlarının (19), Los Angeles County Hastanesindeki psikiyatrik servislerde görevli klinisyenler ve tedavi ekibinden edinilen anekdotal verileri bildirmeleri ile olmuştur. Bu servislerde görülen mahkumlarda ketiabin "kötüye kullanımı"nın yaygın olduğu ve %30'unun ketiabin elde edebilmek için psikiyatrik belirtileri (tipik olarak ses duyma ya da şüphecilik) taklit ettikleri bildirilmiştir. Bu tür davranış içine girenlerde madde bağımlılığı öyküsünün sık olarak saptandığı tespit edilmiştir. Ketiabi-

nin oral kullanımına ek olarak, ayrıca ezilip toz haline getirilen tabletlerin burundan çekilme yoluyla kullanımının da söz konusu olduğu bu yazıda bildirilmektedir.

Konu ile ilgili daha sonraki yayınlar olgu bildirimleri şeklinde olmuştur. Depresif atakları, özkiyım girişimleri ve borderline kişilik bozukluğu tanısı olan 34 yaşındaki kadın hastaya cezaevinde yattığı sırada 600mg/gün ketiabin başlanmış, ancak hasta bir seferinde iki 300mg tableti ezerek suda eritmiş ve kaynattıktan sonra pamuk süzgeçten geçirerek kalan solüsyonu kendine enjekte etmiştir. On iki saat sonra kolunda şırınga bulunan hasta, daha önce ezilmiş ketiabin tabletlerini burundan çekerek kötüye kullandığını itiraf etmiş ve "uyuduğu en iyi uyku" olduğunu bildirmiştir (3).

Şizoafektif bozukluğu, karışık madde bağımlılığı ve kişilik bozukluğu komorbiditesi olan 28 yaşındaki başka bir kadın hastanın, yatarak tedavisi sırasında kendisine verilen ketiabin'i yutmadığı ilacı ezerek burundan çektiğini tespit edilmiştir (20).

Çoğul madde bağımlılığı (kokain, eroin, alkol, benzodiazepinler) öyküsü olan 33 yaşındaki bir erkek hastanın acil polikliniğe madde arındırılma ve rehabilitasyon talebi ile gelmiş, 400 ila 800mg/günlük ketiabini ezip kokain ile karıştırıp "halusinojenik" etki nedeniyle damar yoluyla aldığı bildirilmiştir (21). Eroin ve kokain bazen birlikte damar yoluyla, hem kokainin arzu edilen kullanım sonrası "rush" etkisini arttırmak hem de ardından yaşanacak olumsuz "crash" etkisini azaltmak için kullanılır. Yazarlar, bu vakayı ketiabin'in sedatif/anksiyolitik etkisiyle eroinin yerine geçtiği, kokain yoksunluğunun disforik etkisini azaltabileceği ve muhtemelen "halusinojenik" etki yaratabileceği şeklinde yorumlamışlardır (21). Diğer bir olgu hepatit C ve opiat kötüye kullanımı öyküsü ve yaygın anksiyete bozukluğu tanısı olan 39 yaşındaki bir erkek mahkum hastayı anlatmaktadır. Hasta yatmadan önce 800mg ketiabin ve 0.9mg klonidin kullanmaktadır. Görevli psikiyatrist bu kişiye hepatit nedeniyle antipsikotik reçetelemenin riskli olabileceğini düşünerek ilaç değişikliğine gitmek istemiş ancak hasta bunu red ederek ketiabin'i daha önce yaptığı gibi diğer mahkumlardan yasa dışı olarak satın alacağını bildirmiştir (22).

Reeves ve Brister (1) ketiabin'i kötüye kullanan 3 olgu bildirmişlerdir. Birincisi alkol bağımlılığı ve diazepam ve alprozolan kötüye kullanımı öyküsü olan, alkollü araba kullanmaktan mahkum edilen ve hapiste madde kötüye kullanımı için tedavi gören 49 yaşında bir erkek hastadır.

Taburculuk sonrası kontrol altında olduğu için madde kullanamayan hasta uyuyabilmek için yasadışı yollarla satın aldığı 800mg ketiapin'i idrarda çıkmadığını bildiği için kullanmıştır. Ancak bir süre sonra ilacı bulamayınca hastada şiddetli uykusuzluk, iritabilite, anksiyete ve baş ağrısı gelişmiştir. İkinci vaka benzodiazepin bağımlılığı olan ve tedavi edilmek üzere hastaneye yatırılmış 23 yaşındaki bir erkek hastadır. Hastanın bu tedavi sırasında ısrarla yoksunluk belirtilerine iyi geleceğini söylediği ketiapin kullanma talebi olmuştur. Hastaya neden bu talepte bulunduğu sorulduğunda, ketiapin'i anksiyete belirtileri için kullandığını ve ketiapin'in özellikle benzodiazepin bulamadığında sakinleşmesini sağladığını, gün içinde 2,400mg dozuna kadar kullandığını, ketiapin'i şizofrenik bozukluğu olan kız arkadaşından alarak ya da psikiyatrik tedavi gören hastalardan satın alarak ya da çalarak elde ettiğini bildirmiştir. Üçüncü olgu bipolar bozukluğu olan, 400mg ketiapin ile tedavi edilen, belirtilerinin kötüleşmesi üzerine hastaneye yatırılan ve burada 800mg ketiapin talep etmiş olan 39 yaşında bir erkek hastadır. Hasta ketiapin'i uygunsuz şekilde yüksek dozlarda sedatif etkisi nedeniyle kullanımını, ilaç erken bitince de şikayetlerinin ortaya çıktığını bildirmiştir. Hasta ayrıca ayaktan tedavi görürken hastalığının belirtilerini daha fazla ilaç yazdırabilmek için abarttığını itiraf etmiş. Bunun üzerine tedavisi aripirazol ile değiştirilen hasta sedasyon yapmadığı için yeni ilacı beğenmediğini ve ketiapine geri dönülmesini istediğini belirtmiştir (1).

OLGULAR

Bu yazıda Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesindeki Alkol ve Madde Araştırma, Tedavi ve Eğitim Merkezinin (AMATEM) madde arındırılma servisinde aynı hafta içinde yatarak tedavi gören 3 olgu sunulmuştur.

Olgu 1

Eroin bağımlılığı ve esrar, benzodiazepin ve alkol kötüye kullanımı tanısı ile tedavi için AMATEM kliniğine yatırılan 42 yaşındaki erkek hasta epilepsi tanısı nedeniyle Sodyum Valproat 2000mg/gün ve Lamotrijin 200mg/gün kullanıyordu. İki yıl önce nazal yolla kullanmaya başladığı eroini son 1.5 yıldır damar yoluyla kullanan hastanın servisteki ilk günlerinde yaygın vücut ağrıları, halsizlik, uykusuzluk, ellerinde tremor şikayetleri ve

zaman zaman gözlenen psikomotor ajitasyonları oldu. Antiepileptik tedavisine ek olarak yoksunluk bulgularına yönelik diazepam, analjezik, antiemetik ve antidiyareik tedavi başlandı ve uykusuzluk ile sıkıntı şikayetleri için tedavisine mirtazapin 30mg/gün eklendi. Ancak hasta ketiapin'in ısrarla tedavisine eklenmesi talebinde bulundu ve neden olarak da, yatıştan 1 hafta kadar önce tedavi için başvurduğu poliklinikte kendisine reçetelendiği anlaşılan ketiapin tedavisinden faydalandığını ifade etti. Yoksunluk bulguları azalan ancak aşerme yaşayan hasta kendi isteği üzerine taburcu edildi. Taburculuğu sonrasında, nöbetçi doktor tarafından kendisine ek tedavi olarak verilen ketiapin tableti ezip burundan çekerek kullanmaya çalıştığı serviste yatan diğer hastalardan öğrenildi.

Olgu 2

27 yaşında eroini de içeren karışık madde bağımlılığı tanısı nedeniyle ve yatışı yapılan hastanın anksiyete ve uykusuzluk belirtileri ön planda olmak üzere yoksunluk şikayetleri olmuş. Hasta insanların bakışlarından ve konuşmalarından alındığını arkasında biri olduğu zaman kendisine bir şey yapacakmış gibi hissettiğini ifade etmiş. Yoksunluğu için başlanan diazepam, analjezik, antiemetik ve antidiyareik tedaviye ek olarak yukarıdaki şikayetleri nedeniyle risperidon 1mg/gün verilmiş. Ancak risperidonun ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle kesilmiş, uykusuzluk şikayeti de olması nedeniyle ketiapin başlanmış ve 300mg/gün dozuna kadar çıkmıştır. Uykusu düzelmeyen ve gece yatağından kalkarak serviste konfüze bir halde dolanan hastanın ketiapin tedavisi klorpromazin 200mg/gün ile değiştirilmiştir. Ancak özellikle uykusuzluk şikayeti devam eden ve "madde aşermesi" tanımlayan hasta kendisine ısrarla yüksek doz ketiapin verilmesini talep etmiştir. Ayrıca daha önce doktorun kendisine 900mg ketiapin verdiğini ve sıkıntıları için en iyi ilacın bu olduğunu söylemiştir. İlk AMATEM başvurusu yatışından 1.5 yıl kadar önce olduğu, hastanın ayaktan takibi boyunca diğer ilaçları değişse bile tedavisinde sürekli olarak ketiapin'in farklı dozlarda yer aldığı ve sürekli olarak ketiapin talebinin olduğu poliklinik kayıt notlarından anlaşılmıştır.

Olgu 3

Eroini de içeren karışık madde bağımlılığı tanısı ile AMATEM'e 3. yatışı yapılan 32 yaşındaki erkek hastanın

diazepam, analjezik, antiemetik ve antidiyareik tedavisine sıkıntı ve uykusuzluk şikayetlerinin yoğun olması nedeniyle 600mg/gün ketiapin eklenmiş, ancak hastanın sürekli ek ketiapin ihtiyacı olmuştur. Aktif psikotik herhangi bir bulgusu olmayan hastanın bir önceki yatışında da 900mg/gün ketiapin verildiği, ancak benzer bir durumun o zaman da var olduğu anlaşılmıştır.

Alkol/Madde Bağımlılığında Ketiapinin Etki ve Kötüye Kullanılma Mekanizması

Ketiapini kötüye kullanma motivasyonu antipsikotik etkisinden ya da “yükselme” amaçlı olmaktan ziyade sedatif ya da anksiyolitik etkisinden (uykuya yardımcı olma ya da sakinleşme) kaynaklandığı düşünülmektedir. Muhtemelen güçlü sedatif ve anksiyolitik etkisi nedeniyle oral, burundan ve damar yoluyla kötüye kullanılmaktadır (3,19,23). Sedasyon sık rastlanan bir yan etkisidir ve en muhtemel histamin H1 reseptör antagonist etkisine bağlıdır. Eğer yüksek dozlarda kullanılırsa bu etki alkol ya da diğer sedatif ilaçlarla birlikte alındığında daha da belirgin olabilir. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada; yaygın anksiyete bozukluğu tanılı hastalarda ortalama 125mg/gün ketiapin’in plaseboya göre Hamilton Anksiyete Ölçeğinde toplam ve psişik anksiyete puanlarında anlamlı düzelmeye sağladığı saptanmıştır (24). Ketiapin tedavisinin anksiyete üzerinde olumlu etkisini gösteren verilerin giderek artması, ketiapin’in ileriki yıllarda anksiyolitik olarak da FDA onayı alabileceğini düşündürmektedir (24,25).

Benzer şekilde ketiapin’in şizofrenik bozukluğu olan hastalarda gözlenen depresyona doğrudan etkisinin olduğu bildirilmektedir (26). Cloninger’in Karakter ve Mizaç Envanteri ile değerlendirilen kişiliğin karakter boyutlarından “kendi kendini yönetme” alt boyutunun madde bağımlılarında tüm kişilik bozukluklarının varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir (27). Ketiapinin diğer bir etki şekli kişiliğin karakter boyutları üzerine olan tedavi edici etkisi ile olabilir. Örneğin bir çalışmada borderline kişilik bozukluğu olanlarda kullanılan ketiapin tedavisinin karakter boyutlarında düzelmeye sağladığı saptanmıştır (28). Yani ketiapin psikopatolojiyi genel olarak düzelterek dolaylı yoldan alkol/madde kullanımı üzerine olumlu etki gösteriyor olabilir.

Ketiapin kullanan hastalar diğer geleneksel antipsikotikler kullananlara göre kullandıkları ilaçtan tedavi açtı-

sından daha fazla olumlu etki sağladıklarını bildirmişlerdir (29). Ketiapin alkol bağımlılığının devam etmesinde önemli olan dopaminerjik ödül sistemine nigrostriatal sisteme göre daha fazla etki eder (30). Dopaminerjik ödül yolağı kısmen 5-HT3 reseptörleri tarafından düzenlenmektedir (31) ve ketiapin de alkol alımını bu reseptörler üzerine olan etkisi (antagonistik) ile azaltıyor olabilir (13). Alkol ve maddeler bağımlılık yapıcı özelliklerini limbik sistemin bağımlılık yolağı üzerinden muhtemelen dopamin nörotransmitterinin salınmasını tetikleyerek sağlamaktadırlar. Dopamini bloke eden ilaçlar bu yolağı inhibe edebilir ve muhtemelen artmış madde kullanımı ile bu blokajı aşma çabalarına yol açarlar. Bu dopamin D2 reseptörlerini bloke eden tipik antipsikotiklerle tedavi sonrası görülen madde kullanımında artışı açıklayabilir. Atipik antipsikotikler düşük düzeyde dopamin blokajı sağlar ve bu da madde kullanımında artışa neden olmayabilir. Dahası, özellikle ketiapin limbik sistemde dopamini sadece geçici olarak bloke eder ve bu da ödül yolağında çok düşük düzeyde dopamin blokajı ortaya çıkarabilir (16).

Endojen kanabinoid sistemdeki düzensizliğin şizofrenik bozukluğu olan hastalarda madde kötüye kullanımı arttırıyor olabileceği varsayımından yola çıkarak, şizofrenik bozukluk ve madde kullanım bozukluğu komorbiditesi olan 29 hastada yapılan 12 haftalık bir çalışmada, ketiapin tedavisinin madde kullanımı üzerindeki olumlu etkisinin muhtemelen endojen kanabinoid sistemini düzenleme yoluyla olmadığını bildirmişlerdir (32).

TARTIŞMA

Benzodiazepin, barbitürat ve uyarıcılar gibi ilaçların kötüye kullanımları ile ilgili endişe, özellikle hapisane, bağımlılık tedavi merkezleri ve ergenlerde olduğu gibi bazı durumlarda bu ilaçların reçetelenmesini engelleyebilir (3). Hastanın ihtiyacı olan rahatlamayı sağlayabilecek olsa da, akut arındırılma dönemi dışında madde kullanım bozukluğu olan bireylerde benzodiazepinlerin tedavi amaçlı kullanımı alkol/madde kullanımında depresmeyi tetikleyebileceği ya da bağımlılık geliştirebileceği için klinisyenlerde tedirginlik yaratmaktadır. Bu durum doktor hasta ilişkisine zarar verebilir, tedavinin yarım bırakılmasına ve hatta hastanın tekrar alkol ve madde kullanımına neden olabilir. Bu durumlarda alternatif farmakoterapilere ihtiyaç duyulmaktadır ve ketiapin bu tür bir seçenek olabilir. Ketiapin hızla subjektif anksiyetenin azalmasını (al-

kol/maddenin etkisine benzer) sağlayabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda bipolar ya da şizofrenik bozukluk komorbiditesinde ketiapin tedavisinin alkol/madde kullanımı üzerine de olumlu etkileri olabileceği gösterilmiştir.

Ancak son yıllarda bazı yayınlar ketiapinin mahkumlar arasında kötüye kullanımı ile ilgili çeşitli verileri ortaya koymaktadır (3,23). Mahkumlar gayri meşru ketiapin kullanımlarını psikiyatrik belirtileri taklit ederek ya da diğer mahkumlardan sağlamaktadırlar. Ayrıca ketiapinin bu şekilde kötüye kullanımının psikotik bozukluk komorbiditesinde (1,20), acil polikliniklere başvurularda (21), mahkumlarda ve bağımlılık tedavi merkezlerinde (1) varlığını destekleyen bildirimler bulunmaktadır. Bu yazıda bildirilen 3 olgu tedavide yardımcı ilaç olarak kullanılan ketiapinin hastalar tarafından ısrarla daha yüksek doz talep edilen bir ilaç haline gelebileceğini ve burundan kullanılmaya çalışılması da göz önünde bulundurulduğunda bu ilacın kötüye de kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Ketiapin için ayrıca “sokak değeri” (diğer mahkumlardan para karşılığı satılma) olduğu ve “yatıştırıcı”, “bebek eroin” ya da “Susie-Q” şeklinde adlandırıldığı ile ilgili bildirimler yayınlanmaya başlamıştır (3,19,22,23). Popüler bir rap şarkısında “ketiapin’in” in bağımlılık yapıcı maddelerden oluşan uzun bir listede yer aldığı bildiril-

mektedir (22).

Giderek artan klinik veriler, sadece psikotik hastalar antipsikotik kullanmayı ister şeklindeki klinik miti yalanlamaktadır (33,34). Antipsikotik ilaçlar tipik olarak kötüye kullanım potansiyeli olan ilaçlar olarak görülme de, ketiapin’in burun yoluyla kullanımı, diğer ilaçlardan farklı olarak özellikle adıyla, ısrarla ve yüksek dozlarda talep edilmesi bunun tersini düşündürmekte ve günlük klinik uygulamalarda yapay psikozun tanınmasının önemini vurgulamaktadır. Alkol/madde bağımlılığı olan hastalar rahatlatıcı etkisi olan ilaçları daha fazla sağlayabilmek için kullandıkları alkol/madde miktarını, yoksunluk belirtilerini ve psikiyatrik şikayetlerini abartabilirler. Benzer şekilde kendilerini rahatlatan ilaçla ilgili diğer bağımlıları haberdar etmeleri de uzun sürmez. Ketiapin tek başına ya da bipolar bozukluk ya da şizofrenik bozukluk gibi diğer psikiyatrik tanılarla komorbid olan alkol/madde kullanım bozukluklarında umut verici ilaç tedavisi olarak görünmektedir. Ancak ketiapin’in özellikle mahkumlar ve bağımlılık tedavisi gören olgularda kötüye kullanılma potansiyeli de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu derleme ve olgu serisi bildirim, alkol/madde bağımlılarında ketiapin’in hem etkinliği hem de kötüye kullanımı ile ilgili daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

Kaynaklar:

1. Reeves RR, Brister JC. Additional Evidence of the Abuse Potential of Quetiapine. *South Med J* 2007;100:834-836.
2. Adityanjee Schulz SC. Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63 (Suppl 13):32-38.
3. Hussain MZ, Waheed W, Hussain S. Intravenous Quetiapine Abuse. *Am J Psychiatry* 2005;162:1755-1756.
4. Brown ES, Nejtck VA, Perantie DC, Bobadilla L. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. *Bipolar Disord* 2002;4:406-411.
5. Cruz HA, Haider S. Effectiveness of quetiapine in patients with dual diagnosis (poster). Presented at the: APA Institute on Psychiatr Serv, Orlando, FL, 2001.
6. Weisman RL. Quetiapine in the successful treatment of schizophrenia with comorbid alcohol and drug dependence: a case report. *Int J Psychiatry Med* 2003;33:85-89.
7. Brown ES, Nejtck VA, Perantie DC, Rajan Thomas N, Rush AJ. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: a randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:384-388.
8. Potvin S, Stip E, Lipp O, Elie R, Mancini-Marié A, Demers MF, Roy MA, Bouchard RH, Gendron A. Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1277-1285.
9. Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, Sarchiapone M, Janiri L. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Hum Psychopharmacol* 2008.
10. Brown ES, Garza M, Carmody TJ. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Add-On Trial of Quetiapine in Outpatients With Bipolar Disorder and Alcohol Use Disorders. *J Clin Psychiatry* 2008:e1-e5.
11. Pinkofsky HB, Hahn AM, Campbell FA, Rueda J, Daley DC, Douaihy AB. Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1285-1288.
12. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, LoCastro J, Sepulveda I. Quetiapine for treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:532-535.
13. Croissant B, Klein O, Gehrlein L, Kniest A, Hermann D, Diehl A, Mann K. Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms: a case series. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 570-573.
14. Mariani JJ, Levin FR. Quetiapine Treatment of Zolpidem Dependence. *Am J Addict* 2007;16:426.
15. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Whittingham T, Macfadden W, Dackis C, Tirado C, Oslin DW, Sparkman T, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled pilot trial of quetiapine for the treatment of Type A and Type B alcoholism. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:344-351.

16. Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:452-457.
17. Sattar SP, Schultz SK, Arndt S, Soundy T, Petty F. Long-term adjunctive quetiapine may reduce substance use-a preliminary retrospective study. *S D Med* 2007;60:437-443.
18. Kennedy A, Wood AE, Saxon AJ, Malte C, Harvey M, Jurik J, Kilzieh N, Lofgreen C, Tapp A. Quetiapine for the treatment of cocaine dependence: an open-label trial. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:221-224.
19. Pierre JM, Shnyder I, Wirshing DA, Wirshing WC. Intranasal Quetiapine Abuse *Am J Psychiatry* 2004;161:1718.
20. Morin AK. Possible intranasal quetiapine misuse. *Am J Health Syst Pharm* 2007;1;64:723-725.
21. Waters BM, Joshi KG. Intravenous Quetiapine-Cocaine Use ("Q-Ball") *Am J Psychiatry* 2007;164:74.
22. Pinta ER, Taylor RE. Quetiapine Addiction? *Am J Psychiatry* 2007;164:174-175.
23. Del Paggio D. Psychotropic medication abuse in correctional facilities. *The Bay Area Psychopharmacology Newsletter* 2005;8:5.
24. Brawman-Mintzer O, Nietert PJ, Rynn MA, ve ark. Quetiapine monotherapy in patients with GAD. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting, May, 2006, Toronto, Canada, Abstract NR634.
25. Onur E. Panik bozukluğu tedavisinde ketiapiin ile güçlendirme: bir olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2007;17:203-206.
26. Kayahan B, Veznedaroğlu B. Şizofrenide depresif belirtilerin önemi ve psikofarmakolojik sağaltımı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006;16:52-62.
27. Kose S, Sayar K, Kalelioglu U, Aydin N, Ak I, Kirpınar I, et al. Mizaç ve Karakter Envanteri (Türkçe TCI): geçerlik, güvenilirliği ve faktör yapısı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14:107-131.
28. Villeneuve E, Lemelin S. Open-label study of atypical neuroleptic quetiapine for treatment of borderline personality disorder: impulsivity as main target. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1298-1303.
29. Voruganti L, Cortese L, Oyewumi L, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Comparative evaluation of conventional and novel antipsychotic drugs with reference to their subjective tolerability, sideeffect profile and impact on quality of life. *Schizophr Res* 2000;43:135-145.
30. Potvin S, Stip E, Roy JY. Clozapine, quetiapine and olanzapine among addicted schizophrenic patients: towards testable hypotheses. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:121-132.
31. McBride WJ, Lovinger DM, Machu T, Thielen RJ, Rodd ZA, Murphy JM, Roache JD, Johnson BA. Serotonin-3 receptors in the actions of alcohol, alcohol reinforcement, and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:257-267.
32. Potvin S, Kouassi E, Lipp O, Bouchard RH, Roy MA, Demers MF, Gendron A, Astarita G, Piomelli D, Stip E. Endogenous cannabinoids in patients with schizophrenia and substance use disorder during quetiapine therapy. *J Psychopharmacol* 2008.
33. Resnick PJ. The detection of malingered psychosis. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:159-172.
34. Pierre JM, Wirshing DA, Wirshing WC. "Iatrogenic malingering" in VA substance abuse treatment. *Psychiatr Serv* 2003;54:253-254.