

Antipsikotik ve Antiparkinson İlaçlarla Oluşan Antikolinergic Zehirlenme

Anticholinergic Poisoning with Antipsychotic and Antiparkinson Drugs: Case Report

Mehtap HONCA,^a
Aslı KARAOSMAN MEMET,^a
Eyüp HORASANLI^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 03.09.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 05.02.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mehtap HONCA

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
mehtaphonca@hotmail.com

ÖZET Trisiklik antidepresan, antipsikotik, antiparkinson ve antihistaminik ilaçlar antikolinergic zehirlenmeye yol açabilmektedirler. Antikolinergic zehirlenme taşikardi, hipertansiyon, hipertermi, midriyazis ve mental durum değişikliğine yol açmaktadır. Ayrıca, ventriküler aritmi, rabdomyoliz ve nöbet gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilmektedir. Sempatomimetik sendromdan ayırımı oldukça güç olabilmektedir. Paliperidon veya 9 hidroksi risperidon piyasadaki en yeni atipik antipsikotiklerden biridir ve serotonin ve dopamin antagonistidir. Biperiden antikolinergic bir ilaçtır ve nöroleptik ilaçlarla oluşan ekstrapiramidal yan etkilerin önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Yüksek dozda alımından sonra çeşitli organ sistemlerini etkileyen toksik etkilere yol açmaktadır. Bu olgu sunumunda, şizofrenik hastada yüksek doz biperiden ve paliperidon alımıyla gelişen antikolinergic zehirlenme ve tedavisinde fizostigmin kullanımını sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Kolinergic antagonistler; 9-hidroksi-risperidon; biperiden; fizostigmin; zehirlenme

ABSTRACT Anticholinergic poisoning with antipsychotic and antiparkinson drugs: case report. Tricyclic antidepressants, antipsychotics, antiparkinsonian and antihistamines are the drugs capable of producing anticholinergic toxicity. Anticholinergic poisoning causes tachycardia, hypertension, hyperthermia, mydriasis and altered mental status. Also life threatening complications such as ventricular arrhythmias, rhabdomyolysis and seizures can occur. It can be difficult to distinguish from the sympathomimetic syndrome. Paliperidone or 9 hydroxy risperidone, is one of the newest atypical antipsychotics on the market and acts as a serotonin and dopamine antagonist. Biperidene is an anticholinergic drug and it is used to improve extrapyramidal side effects induced by neuroleptic agents. After an overdose it causes toxic effects of rapid onset to several organ systems. In this case report, we aimed to present anticholinergic toxicity resulting from the overdose ingestion of biperidene and paliperidone and physostigmine therapy in a patient with schizophrenia.

Key Words: Cholinergic antagonists; 9-hydroxy-risperidone; biperiden; physostigmine; poisoning

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2015;23(1):1-4

Antikolinergic sendrom, asetilkolinin santral ve periferik etkilerinin blokajı sonucu oluşmaktadır. Antidepresanlar (trisiklik), antihistaminikler, antipsikotikler, midriyazise yol açan göz damlaları, kas gevşetici ilaçlar, benzotropin, triheksifenidil gibi antiparkinson ilaçlar ve bazı bitkilerin (*Datura innoxia* gibi) yenilmesiyle oluşabilir.^{1,2} Atropine benzer etki gösteren bu ilaçlar, otonom sinir sistemi üzerinde asetilkolin etkilerini

doi: 10.5336/caserep.2012-31918

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

antagonize ederler. Muskarinik blokaj, pupiller dilatasyon, akomodasyon kaybı, kardiyak, üriner ve gastrointestinal sistem üzerinde parasempatik kontrolün kaybı, terleme ve sekresyonda azalma ile kendini gösterir.^{2,3} Invega® (paliperidon 9 mg, Janssen) şizofreni ve şizoaffektif hastalıklarda, beyindeki dopamin, serotonin gibi kimyasalların etkisini azaltarak ya da bloke ederek etkisini gösterir. Akineton® (biperiden hidroklorür 2 mg, Abbott), santral etkileri ön planda olan bir antikolinerjiktir. Parkinson sendromlarında ve nöroleptiklerle oluşan ekstrapiramidal semptomların tedavisinde kullanılır ve terapötik etkisini muskarin reseptörlerine kompetitif bağlanarak gösterir Biz bu sunumuzda, intihar nedeniyle Invega® ve Akineton® alan olguda gelişen antikolinerjik zehirlenme ve tedavisinde fizostigmin kullanımını literatür bilgilerini gözden geçirerek tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Yirmi sekiz yaşında, 70 kg ağırlığında erkek hasta, oral 35 adet Invega® tablet (paliperidon 9 mg, Janssen) ve 90 adet Akineton tableti® (biperiden hidroklorür 2 mg, Abbott), intihar amacıyla içtikten sonra durumun fark edilmesi üzerine, acil servise getirilmiş. Yakınlarından edinilen bilgiye göre hastada konuşma ve yürüme bozukluğu, bilinç değişikliği oluşmuş. Hastanın yaklaşık dokuz senedir şizofreni nedeniyle tedavi gördüğü ve son altı aydır Akineton® ve Invega® kullandığı öğrenildi. Zehirlenmeden yaklaşık 2-3 saat sonra acil servise getirilen hastanın yapılan fizik muayenesinde, bilinci konfü, pupiller dilate, ışık refleksi bilateral negatif olarak bulunmuştur. GKS'sı 12 olarak belirlenen hastanın non invaziv kan basıncı 145/76 mmHg, kalp tepe atımı (KTA) 116/dk, periferik oksijen saturasyonu (SPO₂) %99, timpanik membrandan ölçülen vücut ısısı 36,9°C olarak tespit edilmiştir. Acil serviste aktif kömür uygulanarak mide lavajı yapılan hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım servisine transfer edildi.

Yoğun bakıma kabulünde, hastanın kalp atım hızı, EKG, periferik oksijen saturasyonu, invaziv kan basıncı, timpanik vücut ısısı ve idrar çıkışı monitörize edildi. Hastanın TA: 155/79 mmHg, KAH:

146/dk, SPO₂: %99, solunum sayısı: 26/dk, vücut ısısı: 37,4°C olarak ölçüldü. Hasta yoğun bakıma kabulünde ajiteydi ve sözel iletişim kurulamıyordu. Fizik muayenesinde pupiller midriatik (pupül çapı 6-7 mm), ışık refleksi -/-, cildi kızarıklık ve ağız mukozası kuruydu. Akciğer muayenesi normal olarak bulundu. Kardiyak muayenesinde kalp sesleri ritmik olmakla birlikte taşikardikti. Abdominal ve ekstremiteler muayeneleri normaldi. Arteriyel kan gazı normal olarak değerlendirildi. Hastanın laboratuvar sonuçları (üre, kreatinin, kan glukozu, elektrolitler, KCFT, koagülasyon testleri) normal olarak değerlendirildi. Hastanın sadece miyogloblin değeri (77,3 ng mL) yüksekti ve tam kan sayımında hafif lökositozu (11x10⁹/L) vardı. Zehir danışma ile konsülte edilen hastaya, fizostigmin uygulanmasına karar verildi. Fizostigmin 2 mg (10 mL serum fizyolojikle dilüe edilerek) intravenöz olarak 5 dk içerisinde yavaşça, kardiyak monitörizasyon eşliğinde uygulandı. Fizostigmin uygulamasından sonra yaklaşık 5 dk içerisinde ajitasyonu geçen hastayla sözel iletişim kurulabildi.

Psikiyatri bölümü tarafından konsülte edilerek ilaçları düzenlenen hastaya, ajitasyonu olması halinde diazem uygulaması önerildi. Hastanın izlemi esnasında diazem uygulamasını gerektiren ajitasyonu olmadı. Hastanın takibinin 2. ve 3. gününde vücut ısısı 37,8 °C olarak ölçüldü. Soğuk uygulama yapılması yeterli oldu. Yatışının ikinci gününde total bilirubin 3,42 mg dL, d-bilirubin 0,47 mg dL, miyogloblin 189 ng mL olarak ölçüldü. Vital bulguları stabil seyreden, yatışının dördüncü gününde laboratuvar değerleri de normale dönen hasta, psikiyatri servisine nakledildi.

TARTIŞMA

Atropin ve skopolamin non selektif, kompetitif muskarinik antagonistlerdir ve nikotinik bağlanma bölgeleri üzerine etkileri çok azdır.³ Skopolaminin santral sinir sistemi üzerinde, kan beyin bariyerini aşmasından dolayı daha potent bir etkisi mevcuttur.² Toksik vakalarda midriazis, hipertermi, taşikardi ve üriner retansiyon izlenmektedir. Skopolaminin terapötik dozlarında rehabet hali ya da öfori gözlenirken toksik dozlarında, irritabilite ile santral ajitasyon, desoryantasyon, halüsinasyon

ve deliryum görülmektedir. Yüksek dozları ise koma ve ölüme yol açabilen santral sinir sistemi depresyonuna yol açabilir.⁴

Quandt ve ark. kokain inhalasyonundan sonra antikolinergik semptomlar gösteren hastalarda, taşikardi, midriazis, konfüzyon ve tuhaf davranışlar gözlemlenmişlerdir.⁵ Beawer ve ark. antikolinergik toksisite gelişen hastalarda taşikardi, kuru-sıcak deri, dilate ve fiks pupiller ve deliryum tablosu tespit etmişlerdir. Benzodiazepinlerle yeterli yanıt alınmayınca Fizostigmin salisilat intravenöz olarak uygulanmış ve 15-20 dk içerisinde ajitasyon bulgularında azalma olmuştur.⁶

Pek çok ilaç antikolinergik toksisiteye yol açabilmektedir. Hastanın yaşı, kardiyak durumu ve başka ilaçların kullanılıp kullanılmaması zehirlenme bulgularını etkilemektedir. Trisiklik antidepressanlar için terapötik kan düzeyleri 50-170 ng/mL arasındadır. Yetişkinlerde letal doz oldukça değişken olup 10-30 mg/kg arasındayken, küçük çocuklarda %0,5'lik atropin damlatılması bile antikolinergik toksik etkilere neden olabilmektedir.^{7,8} Bizim hastamız antikolinergik toksisiteye yol açtığı bilinen, antipsikotik ve antiparkinson ilaçtan yüksek dozda almıştı. Hastamızda midriazis, taşikardi, hipertermi ve ajitasyon bulguları gözlenmişti.

Antikolinergik sendromu, semptomimetik sendromdan ayırmak oldukça güçtür. Her iki durumda da midriazis, HT, taşikardi, hipertermi ve mental durum değişiklikleri gözlenmektedir.⁵ Kokain gibi semptomimetik sendroma yol açan midriaziste ışık refleksi varken, antikolinergik ilaçlarla gelişen midriaziste ışık refleksi negatiftir.⁹ Antikolinergik ilaçlarla gelişen antikolinergik zehirlenmede barsak seslerinde azalma, ileus, üriner retansiyon tablosu gözlenirken, semptomimetikler barsak motilitesinde artışa yol açmaktadırlar.⁵ Bizim vakamızda, pupiller dilate ve ışık refleksi bilateral olarak negatifti. Üriner retansiyon ihtimali göz önünde bulundurularak sonda uygulaması yapıldı ve idrar çıkımı takip edildi.

Antikolinergik toksik sendromun ayırıcı tanısında nöroleptik malign sendrom, hipoglisemi ve troid hormonuyla gelişen toksisitelerde göz önünde bulundurulmalıdır. Nöroleptik malign sendrom,

antipsikotik ilaç tedavisi sonrasında gelişen, ateş, kas rijitidesi, tremor, diaforez, mental durum değişiklikleri, ekstrapiramidal belirtiler ve otonomik disregülasyonla karakterize bir durum olup, laboratuvar bulguları olarak kreatin kinaz düzeyinde yükselme, polimorfonükleer lökositosis, karaciğer enzimlerinde yükselme ve myoglobinüri gözlenmektedir.¹⁰ Bizim vakamızda, antikolinergik zehirlenme ile uyumlu olarak konfüzyon ve ateş mevcuttu, cilt kuruydu ve kaslarda rijitide bulguları yoktu. Oysa nöroleptik malign sendromda görülen kas tonusu artışı, rijitide ve terleme ayırıcı tanıyı kolaylaştırır.

Hastanın biyokimyasal tetkiklerinde kan şekerinin ve tiroid hormon değerlerinin normal olması bizi hipoglisemi ve troid hormon toksisitesi tanılarından uzaklaştırdı.

Antikolinergik ilaçlarla oral alım sonrasında gelişen zehirlenmelerde aktif kömürle gastrointestinal dekontaminasyon önerilmektedir. Hastanın hava yolu, solunum ve dolaşımı yakın monitörizasyon altında tutulmalıdır. Antikolinergik zehirlenmelerde ventriküler aritmi, hipertermi, rabdomyoliz ve nöbetler gelişebilir. İçme ve ark., trisiklik antidepressan ve trisiklik antidepressan dışı diğer antikolinergik ilaçlarla oluşan zehirlenmelerde EKG bulguları gözlenen hastalarda (QRS genişlemesi veya QTc uzaması) NaHCO₃ tedavisinin yararlı olduğunu belirtmişlerdir.¹¹ İntravenöz hidrasyonu sağlamak, hastanın vücut ısısını kontrol altına almak gerekirse soğuk uygulama yapmak destekleyici tedavilerdir. Kırk sekiz saat içerisinde halüsinasyon ve konfüzyon gelişebileceğinden hastaların kendilerine zarar vermesini önlemek amacıyla yakın takip gereklidir.¹² Antipsikotik ilaçlar proteince bağlanma, lipofilisite ve büyük dağılım hacmine sahip olduklarından, toksik dozda alındıklarında tedavilerinde dializ inefektif olmaktadır.¹³ Ayrıca tanıyı kolaylaştıracak özgül yöntemler bulunmamaktadır.¹³

Antikolinergik ilaç zehirlenmesinde, benzodiazepinlerin intravenöz olarak uygulanması sedasyon sağlamakla birlikte, gelişebilecek nöbet atağını da önlemektedir. Eğer zehirlenmenin tanısı tam olarak konulamıyorsa veya hasta ağır antikolinergik

toksiste bulguları gösteriyorsa fizostigmin intravenöz olarak uygulanmalıdır.¹⁴ Fizostigmin asetilkolini degrade eden enzimin, asetilkolinesterazın geri dönüşümlü inhibitörüdür.¹⁵ Asetilkolinesterazın inhibisyonu asetilkolin konsantrasyonunda artışa ve muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptörlerin birlikte stimülasyonuna yol açmaktadır. Tersiyer bir amin olduğundan santral sinir sistemine kolayca geçebilir ve santral ve periferik antikolinerjik etkileri geri döndürebilir.¹⁶ Antikolinerjik ilaç zehirlenmelerinde benzodiazepin ve fizostigminin karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Fizostigmin ajitasyonun kontrolünde, santral sinir sistemi stimülasyonu ve deliryumun geri döndürülmesinde daha etkili bulunmuştur.¹⁵ Başlangıç dozu olarak 1-2 mg, 3-5 dk'nın üzerinde bir sürede intravenöz olarak uygulaması önerilmektedir. Yanıt yetersizse her 5

dk'da bir 0,5-1 mg ek doz deliryum ya da kolinerjik bulgular giderilene kadar önerilmektedir.¹⁶ Uzamış PR (>200 ms) veya QRS>100 msn Fizostigmin için tek kontrendikasyondur.¹⁶ Antikolinerjiklerle olmayan zehirlenmelerde kullanımı disritmi, status epileptikus gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Bizim olgumuzda, tek doz fizostigmin (2 mg) uygulaması yeterli olmuştur. Uygulama esnasında herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, günümüzde antikolinerjik etkili ilaçların kullanılma endikasyonlarının artması sebebiyle gelişebilecek zehirlenme olgularında, ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene antikolinerjik sendrom tanısının konulmasını kolaylaştırmaktadır ve gerekli durumlarda fizostigmin uygulamasının kardiyak monitörizasyon eşliğinde yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Özkan S, Salt Ö, İpekçi A, Düzgün A, İkizceli İ. Poisoning due to Datura innoxia tea. *Journal of Academic Emergency Medicine* 2010;1(2): 11-3.
- Brown JH. Atropine, scopolamine, and related antimuscarinic drugs. In: Goodman LS, Gilman A, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York: Macmillan Publishing Co; 1990. p.150-65.
- Sidell FR, Borak J. Chemical warfare agents: II. Nerve agents. *Ann Emerg Med* 1992;21(7): 865-71.
- Delaney KA. Anticholinergics. In: Rosen P, Barkin R, Braen GR, eds. *Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*. 3rd ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1992. p. 2534-40.
- Quandt CM, Sommi RW Jr, Pipkin T, McCallum MH. Differentiation of cocaine toxicity: role of the toxicology drug screen. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22(7-8):582-7.
- Beaver KM, Gavin TJ. Treatment of acute anticholinergic poisoning with physostigmine. *Am J Emerg Med* 1998;16(5):505-7.
- Haddad LM. Tricyclic antidepressants. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, eds. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 3rd ed. Toronto: WB Saunders Company; 1998. p.437-66.
- Harel L, Frydman M, Kauschansky A. Prolonged parasympathetic paralysis and psychosis caused by atropine eye drops. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1985;22(1):38-9.
- Weisman RS, Goldfrank LR. Antihistamines. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman A, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 5th ed. Norwalk CT: Appleton&Lange; 1994. p. 601-8.
- Caroff SN, Rosenberg H, Mann SC, Campbell EC, Sullivan KA. Neuroleptic malignant syndrome in the critical care unit. *Crit Care Med* 2002;30(11):2609; author reply 2609-10.
- İçme F, Kekeç Z, Sebe A, Seydaoğlu G, Açıklan A, Avcı A. [A comparison of effectiveness of sodium bicarbonate in patients intoxicated by tricyclic antidepressants and anticholinergic drugs other than tricyclic antidepressants which affected the heart]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(4):938-45.
- Berry PJ, Alexander B, Liskow BI. *Psychotropic Drug Handbook*. 7th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1997. p. 539-42.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürü. [Poisoning due to anticholinergic drugs]. Tunçok Y, Kalyoncu Nİ, editörler. *Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri*. Ankara:Yücel Ofset Matbaacılık; 2007. p.39-42.
- Weiner AL, Bayer MJ, McKay CA Jr, DeMeo M, Starr E. Anticholinergic poisoning with adulterated intranasal cocaine. *Am J Emerg Med* 1998;16(5):517-20.
- Burns MJ, Linden CH, Gaudins A, Brown RM, Fletcher KE. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med* 2000;35(4):374-81.
- Lewin NA. Physostigmin salicylate. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman A, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 5th ed. Norwalk CT: Appleton & Lange; 1994. p. 607-8.