

Ciddi Amitriptilin Zehirlenmesinde İntravenöz Lipit İnfüzyon Tedavisi Uygulaması

Use of Intravenous Lipit Infusion in the Treatment of Severe Amitriptyline Toxicity: Case Report

Mehtap HONCA,^a
Mehtap ŞİRİN^a

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

Geliş Tarihi/Received: 20.10.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 27.12.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:

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

ÖZET Amitriptilin, majör depresyon tedavisinde kullanılan trisiklik bir antidepresandır. Amitriptilin yüksek dozda alımı kardiyovasküler, periferik ve santral sinir sistemi değişiklikleri ile ilişkilidir. Trisiklik antidepresanlara bağlı zehirlenmelerin tedavisinde bilinen bir antidot yoktur. Tedavi yaklaşımı olarak gastrik irrigasyon, aktif kömür uygulaması, antiaritmik, antikonvülsan ilaçlar ve sodyum bikarbonat infüzyonu önerilmektedir. Amitriptilin %95'e yakın düzeyde plazma proteinlerine bağlanmaktadır. İntravenöz lipit infüzyonu lokal anesteziğin indüklediği kardiyovasküler kollapse etkili bir tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. Bununla birlikte günümüzde lipofilik ilaçlarla gelişen toksisitede kullanıldığı bildirilmektedir. Bu çalışmada, bilinmeyen dozda amitriptilin alımından sonra bilinç değişikliği ve konvülsiyonu olan 22 yaşındaki erkek olgu sunulmuştur. Trisiklik antidepresanla gelişen bu toksisitede intravenöz lipit emülsiyon tedavisi uygulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Amitriptilin; zehirlenme; yağ emülsiyonları, ven içine

ABSTRACT Amitriptyline is a tricyclic antidepressant that has been useful in the treatment of major depression. An overdose of amitriptyline is associated with cardiovascular, peripheral nervous system and central nervous system changes. There is no known antidote against any of tricyclic antidepressant. Gastric irrigation, activated charcoal administration, antiarrhythmic and anticonvulsant drugs and sodium bicarbonate infusion are recommended for the treatment. Amitriptyline binds to proteins in the plasma with an affinity of 95%. Intravenous lipit emulsion is known as an effective treatment for local anesthetic induced cardiovascular collapse. However there are now reports of its use in lipophilic drug intoxications. We aimed to present a 22 years old man who presented with confusion and convulsion after an unestimated ingestion of amitriptyline. We used intravenous lipit emulsion for the treatment of tricyclic antidepressant toxicity.

Key Words: Amitriptyline; poisoning; fat emulsions, intravenous

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(2):146-9

Türkiye'de antidepresan ilaçlarla meydana gelen zehirlenmelerde bir trisiklik antidepresan (TSA) olan amitriptilin en sık karşılaşılan neden olarak bilinmektedir.¹ TSA'lar gastrointestinal sistemden kolayca emilmekte ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanmaktadır. İlaç alımına bağlı gelişen ölümlerin çoğu ilk birkaç saatte gerçekleştiği için hızlı tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Bu çalışmada, yüksek doz amitriptilin alımına bağlı gelişen zehirlenmede tedavi yöntemi olarak intravenöz lipit uygulamasının sunulması amaçlanmıştır.

doi:10.5336/caserep.2015-48374

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

OLGU SUNUMU

Yakınları tarafından bilinç değişikliği şikâyeti nedeni ile acil servise getirilen 22 yaşında, 65 kg ağırlığındaki erkek olgunun, intihar amacıyla 10 mg amitriptilin tabletten (Laroxyl® 10 mg tb) tam olarak belirlenemeyen bir miktarda aldığı öğrenildi. Acil serviste Glasgow Koma Skalası (GKS) 10 olarak belirlendi. Nazogastrik yoldan mide lavajı yapılan ve aktif kömür uygulanan olguya 100 mL bolus lipit solüsyonu (İntralipid %20 lipit infüzyon emülsiyonu, Fresenius Kabi İlaç San.; İstanbul, Türkiye) intravenöz olarak uygulandı. Olgunun bilincinin kapanması ve konvülsiyonlarının olması üzerine hava yolu güvenliğinin sağlanması için entübe edildi ve yakın hemodinamik takip ve tedavi amacıyla tedavisinin yoğun bakım ünitesinde yapılmasına karar verildi. Yoğun bakım ünitesine kabulünde GKS 8 idi. Olgunun bilateral ışık refleksi pozitif ve pupiller izokorik idi. Olgu mekanik ventilatöre bağlanarak SIMV modunda takip edildi. Monitörize edilen olgunun invaziv kan basıncı 110/70 mmHg olarak ölçüldü. Elektrokardiyografi (EKG)'sinde sinüzal taşikardisi (125-150 atım/dk) mevcuttu. Bu nedenle esmolol infüzyonu başlandı. Konvülsiyonu olan ve diazepam ile kontrol altına alınamayan olguya tiopental infüzyonu başlandı. Dört saatte bir olacak şekilde 0,5 g/kg dozundan aktif kömür uygulamasına devam edilen olguya, lipit infüzyonu (İntralipid %20 lipit infüzyon emülsiyonu, Fresenius Kabi İlaç San.; İstanbul, Türkiye) intravenöz olarak 0,25 mL/kg/saat olacak şekilde dört saat boyunca devam edildi. Olgunun kan pH'ı 7,50-7,55 arasında tutulacak şekilde sodyum karbonat (NaHCO₃) infüzyonu başlandı. Olgunun laboratuvar incelemesinde arteriyel kan gazı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon profili normal olarak değerlendirildi. Posteroanterior akciğer grafisi ve tam kan tetkiki lökositoz (18.200) dışında normal bulundu.

Olgunun takibi esnasında vital bulgularının stabil seyretmesi, nöbetlerinin tekrarlamaması üzerine tiopental infüzyonu 12 saat sonra sonlandırıldı. Yoğun bakım ünitesine yatışının üçüncü

gününde olgu ekstübe edildi. Psikiyatri bölümü ile konsülte edilen olgu yoğun bakım ünitesine yatırılmasının beşinci gününde şifa ile taburcu edildi.

Olgudan klinik durumunun bilimsel bir dergide sunulması için ilgili onamı alındı.

TARTIŞMA

TSA'ların kardiyovasküler, otonom sinir sistemi ve santral sinir sistemi üzerine toksik etkileri mevcuttur. Terapötik doz aralığı 1-5 mg/kg/gün olmakla birlikte, çocuklarda, yaşlılarda ve ek ilaç alımının olduğu zamanlarda daha düşük doz alımıyla bile toksisite gözlenebilmektedir.¹ Toksikite bulguları; ritim bozuklukları, EKG'de PR ve QRS'de uzama, bilinç değişikliği, solunum depresyonu, nöbet, koma ve kardiyak arrest şeklindedir.² Antidepresan ilaç zehirlenmelerinde hastaların klinik bulgularının değerlendirilmesinde Antidepresan Yüksek Doz Risk Değerlendirme [Antidepressant Overdose Risk Assessment (ADORA)] kriterleri kullanılmaktadır.² QRS süresinde uzama, aritmiler, bilinç değişikliği, nöbet, solunum depresyonu ve hipotansiyon bulguları kriterler arasında yer almaktadır. Yüksek doz ilaç alımını takiben ilk altı saat içinde bu klinik bulgulardan bir veya daha fazlasının bir hastada bulunması hastanın yüksek riske sahip olduğunu göstermektedir.²

Bizim olgumuzda bilinç değişikliği, nöbet ve EKG'de sinüzal taşikardisi mevcut olup, bu nedenle yüksek risk grubunda değerlendirilmiştir.

Hastalarda EKG değişikliği olarak en sık gözlenen bulgu sinüzal taşikardidir. Kalbin kasılma gücünün azalmasına bağlı çeşitli kalp blokları, hipotansiyon, QRS genişlemesi ve ektopik kalp atımları gelişebilmektedir.^{1,3} QRS genişliğinin 100 ms'den daha geniş olmasının potansiyel olarak ölümcül TSA dozunu gösterebileceği belirtilmiştir.³ Olgumuzda sinüzal taşikardi mevcut olup, QRS genişliği saptanmamıştır.

TSA'larla gelişen akut zehirlenmelerde ilacın dokulara hızlı distribüsyonu nedeni ile kantitatif düzeyin bakılması yararlı değildir. Toksisitenin ciddiyeti plazma TSA yüksekliği ile her zaman korele

olmadığı için hastanın klinik bulgularının yakın takip ve tedavisi daha önem taşımaktadır.^{1,3} Plazma amitriptilin düzeyini ölçemediğimiz olgumuz klinik bulguları doğrultusunda yüksek riskli kabul edilerek intravenöz lipit infüzyonuna devam edilmiştir.

TSA'larla oluşan zehirlenmelerde, tedavide spesifik bir antidot olmamasından dolayı gastrik irrigasyon, aktif kömür, antiaritmik, antikonvülsan ilaçlar, NaHCO₃ infüzyonu, vazopressörler ve gerekli olduğunda mekanik ventilasyon desteğinin sağlanması önem taşımaktadır.⁴ Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için plazmaferezin başarılı bir şekilde uygulandığı çalışmalar mevcuttur.⁵ İntravenöz lipit infüzyonu ilk kez Rosenblatt ve ark. tarafından bir lokal anestezi olan bupivakain toksisitesi sonucu gelişen kardiyak arrest hastasında başarılı bir şekilde uygulanmıştır.⁶ İntravenöz olarak uygulanan lipit emülsiyonunun toksisitede nasıl bir etkinliği olduğu hâlen tam olarak anlaşılamamıştır. Lipit sink teorisine göre; intravenöz lipit emülsiyonu plazmada lipitten zengin bir kompartman oluşturmakta ve lipofilik toksinler hedef dokulardan ayrılarak yeni kompartmanlara difüze olmaktadır. Serbest formdaki ilacın lipit kompartmana difüze olması konsantrasyon farkı oluşturmakta, bu da toksisiteye yol açan doku ilaç konsantrasyonunda azalmaya yol açmaktadır.⁷ İkinci bir teoriye göre ise; uzun zincirli yağ asitlerinin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını aktive etmesi, kardiyak miyozitlerde kontraktiletiyi artırmaktadır. Hemodinamik olumlu etkiler bu pozitif inotropik etkiyle açıklanabilmektedir.⁸

Amitriptilin toksik dozlarında sinir hücreleri gibi iletici dokularda membran bağımlı sodyum kanalları ve kardiyak sodyum kanalları bloke olmakta, bu olayda nörotoksisite ve kardiyotoksisiteye yol açmaktadır. Ayrıca alfa adrenoreseptör ve muskarinik reseptör blokajı da oluşmaktadır.⁷ Terapötik alımlarda pik etkisi iki-altı saatte ortaya çıkmakla birlikte, yüksek doz-

larda alımı söz konusu olduğunda yaklaşık 30 dakika gibi bir sürede toksisite gelişebilmektedir.³ Bu nedenle intravenöz lipit emülsiyonunun erken dönemde uygulanması gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde yararlı olmaktadır. İntravenöz lipit tedavisinin etkinliği konusunda farklı görüşler mevcuttur. Mayr ve ark., bupivakaine bağlı toksisitede yüksek dozda vazopressin ve epinefrinin birlikte kullanılmasının lipit infüzyonuyla karşılaştırıldığında daha yüksek koroner perfüzyon ve daha kısa sürede iyileşme sağladığını belirtmişlerdir.⁹ Tüm bu görüşlerin tersine, Çevik ve ark. i.v. lipit infüzyonunu amitriptilin, metoprolol, ketiapin, alprazolam, bonzai gibi lipofilik ilaçlarla oluşan toksisitede kullanmış ve etkili olduğu belirtilmiştir.¹⁰

Tavsiye edilen lipit emülsiyonunun infüzyon dozu ve uygulama süresi bakımından farklı uygulamalar mevcuttur. Çevik ve ark., lipofilik ilaçlarla meydana gelen zehirlenmelerde %20'lik lipit emülsiyonunu intravenöz 100 mL bolus, sonra da 0,25-0,5 mL/kg/dk infüzyon şeklinde başarılı şekilde uygulamışlardır.¹⁰ Tekrarlayan ve artan dozda lipit uygulaması hemodinamik stabilite sağlanana kadar önerilirken, başlangıç dozu olarak ilk 30 dakika içinde üst limit miktarı 10 mL/kg olarak belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda, intravenöz %20'lik lipit emülsiyonu 100 mL bolus olarak uygulandıktan sonra 0,25 mL/kg/saat olacak şekilde dört saat boyunca infüzyon şeklinde uygulanmıştır.

İntravenöz lipit emülsiyonunun yüksek dozda uygulanmasına bağlı laktat düzeyinde artma, asidoz, allerjik reaksiyonlar, sarılık, nöbet, yağ embolisi, koagülopati, asemptomatik hiperamilazemi ve pankreatit gözlemlenebileceği belirtilmiştir.¹¹

Sonuç olarak intravenöz lipit emülsiyonu, TSA'larla gelişen toksisitede hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının da yakından takip edilmesiyle güvenilir ve etkili bir şekilde uygulanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mills KC. Tricyclic antidepressants. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. *Emergency Medicine a Comprehensive Study Guide*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p.84-64.
2. Foulke GE. Identifying toxicity risk early after antidepressant overdose. *Am J Emerg Med* 1995;13(2):123-6.
3. Power BM, Hackett LP, Dusci LJ, Ilett KF. Antidepressant toxicity and the need for identification and concentration monitoring in overdose. *Clin Pharmacokinet* 1995;29(3):154-71.
4. Ünverir P. [Tricyclic antidepressant poisoning on emergency department: critical patients]. *Turk J Emerg Med* 2007;7(2):86-95.
5. Karacı M, Özçetin M, Dilsiz G, Güçlü-Songür YG. Severe childhood amitriptyline intoxication and plasmapheresis: a case report. *Turk J Pediatr* 2013;55(6):645-7.
6. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105(1):217-8.
7. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88(4):1071-5.
8. Litonius E, Niiya T, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. No antidotal effect of intravenous lipid emulsion in experimental amitriptyline intoxication despite significant entrapment of amitriptyline. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;110(4):378-83.
9. Mayr VD, Raedler C, Wenzel V, Lindner KH, Strohmenger HU. A comparison of epinephrine and vasopressin in a porcine model of cardiac arrest after rapid intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg* 2004;98(5):1426-31.
10. Eren Cevik S, Tasyurek T, Guneyssel O. Intralipid emulsion treatment as an antidote in lipophilic drug intoxications. *Am J Emerg Med* 2014;32(9):1103-8.
11. Hellig J, VonWatzdorf I, Lahri S, Vallabh K, Allgaier RI. Chewing the fat: a case report on intravenous lipid emulsion to reverse cardiotoxicity from intestinal amitriptyline overdose. *Afr J Emerg Med* 2012;2(4):159-62.