



Nurdan Ünlü,
Gülbahar Çalışkan,
Nermin Kelebek Girgin,
Remzi İşçimen,
Ferda Kahveci

Hemoperfüzyon ile Tedavi Edilen Amitriptilin Kardiyak Toksikitesi

Amitriptyline Cardiac Toxicity Treated with Hemoperfusion

Geliş Tarihi/Received : 11.11.2015
Kabul Tarihi/Accepted : 24.12.2015

©Telif Hakkı 2017 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Nurdan Ünlü, Gülbahar Çalışkan,
Nermin Kelebek Girgin, Remzi İşçimen,
Ferda Kahveci
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Nurdan Ünlü (✉),
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

E-posta : nurdankondu@hotmail.com
Tel. : +90 224 295 32 92

**Bu olgu 20. Klinik Toksikoloji Kongresi'nde yazılı
bildiri olarak sunulmuştur.**

ÖZ Trisiklik antidepresan intoksikasyonuna yaygın kullanımları nedeniyle çocuklarda ve erişkinlerde sıklıkla rastlanır. Amitriptilin majör trisiklik antidepresanlardandır. Kardiyovasküler, solunum ve santral sinir sistemini etkiler. Amitriptilin intoksikasyonunda gastrik lavaj, aktif kömür, bikarbonat infüzyonu, antiaritmik ve antikonvülzan ilaç kullanımı gibi çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Bu yazıda, uygulanan tedavilere yanıt vermeyen fakat hemoperfüzyon ile dramatik olarak klinik tablosu düzelen ciddi amitriptilin intoksikasyonu olan olguyu sunduk. Otuz üç yaşında kadın, suisid amacıyla 2,000 mg amitriptilini oral yoldan aldıktan yarım saat sonra acil servise başvurdu. Başvuru anında Glasgow koma skalası (GKS) 10, kan basıncı 100/60 mmHg, kalp tepe atımı dakikada 160 idi. Elektrokardiyogramında (EKG) geniş QRS ve ventriküler taşikardi olduğu görüldü. GKS'si yediye gerileyen olgu entübe edilerek başlangıç tedavileri sonrası yoğun bakıma kabul edildi. Yarım saat içinde hemoperfüzyon uygulanmaya başlandı. Hemoperfüzyon devam ederken EKG'sinin sinüs taşikardisine döndüğü görüldü. Kardiyovasküler ve nörolojik muayenesi ikinci günde normale dönen olgu yatışının dördüncü gününde yoğun bakımdan taburcu edildi. Yüksek oranda proteine bağlanması ve geniş dağılım hacmi nedeniyle amitriptilin doz aşımında klasik tedavide hemoperfüzyon rutin olarak önerilmemekle birlikte, son yıllarda hemoperfüzyonun etkinliğini gösteren güncel yayınlar da giderek artmaktadır. Oral alım sonrası trisiklik antidepresanlar hızla absorbe olur ve özellikle akciğer, kalp ve beyin gibi dokularda etkin konsantrasyona ulaşır. Bu nedenle, alımın erken evresinde uygulanan hemoperfüzyon etkin bir tedavidir ve klasik tedavilere cevap alınamayan durumlarda erken dönemde bu yöntemin kullanılabilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Amitriptilin, hemoperfüzyon, intoksikasyon

ABSTRACT Tricyclic antidepressant intoxication is frequently encountered among children and adults due to widespread use of the drugs. Amitriptyline is among the major tricyclic antidepressants. It affects the cardiovascular, respiratory and central nervous system. In the treatment of amitriptyline intoxication, various treatments such as gastric lavage, activated charcoal, bicarbonate infusion, antiarrhythmic, and anticonvulsant drug usage were applied. Here, we reported a patient with severe amitriptyline intoxication who did not respond to these treatments but dramatically improved with hemoperfusion. A 33 year-old woman applied to the emergency service half an hour later ingesting 2000 mg of amitriptyline as a suicide attempt. On admission, her Glasgow coma scale (GCS) was 10, blood pressure was 100/60 mmHg, heart rate was 160 beats/min. Wide QRS and ventricular tachycardia was seen in the Electrocardiography (ECG) results. Having her GCS regressed to 7, she was intubated and admitted to intensive care unit after the initial treatments. Hemoperfusion was commenced within half an hour. While hemoperfusion was continuing, her ECG was seen to turn to sinus tachycardia. Her cardiovascular and neurological status returned to normal on the 2nd day and she was discharged from the intensive care unit on the 4th day. Besides hemoperfusion is not recommended due to high protein binding and large volume of distribution in classical treatment of amitriptyline overdose, current reports representing efficacy of hemoperfusion are also accumulating. After ingestion, tricyclic antidepressants are absorbed rapidly and reach to their effective concentration in the tissues, especially by the lung, the brain and the heart. Hence, hemoperfusion performed in early stage of ingestion is an effective treatment and in cases that do not respond to conventional therapies, it should be considered that this method can be used in the early period.

Keywords: Amitriptyline, hemoperfusion, intoxication

Giriş

Trisiklik antidepresanlar 1950'li yıllardan beri depresyon tedavisinde klinik kullanımda yer almaktadır. Antidepresan etkileri büyük ölçüde presinaptik serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe etmesinin sonucudur (1). Toksisitesi yaygın kullanımları nedeniyle çocuklarda ve erişkinlerde oldukça siktir. Amitriptilin majör trisiklik antidepresanlardandır. Terapötik penceresi dardır. Ciddi toksite için eşik değeri 8 mg/kg'dır (2). Aşırı dozu kardiyovasküler, solunum ve santral sinir sisteminde yoğun bakım ve agresif tedavi gerektirebilen bozukluklara neden olabilir. Yönetiminde her ne kadar gastrik lavaj, aktif kömür uygulanması, intravenöz bikarbonat veya hipertonic salin verilmesi gibi konvansiyonel tedaviler önerilse de özellikle ciddi kardiyak ve santral sinir sistemi bulguları olan olgularda ekstrakorporeal tedavi yaklaşımlarının etkin olduğunu gösteren güncel yayınlar bulunmaktadır (3,4). Bu yazıda, uygulanan klasik tedavilere yanıt vermeyen fakat hemoperfüzyon ile dramatik olarak klinik tablosu düzelen ciddi amitriptilin intoksikasyonu olan olguyu sunduk.

Olgu Sunumu

Otuz üç yaşında, 50 kg ağırlığında kadın olgu, suisid amacıyla 2,000 mg amitriptilini oral yoldan aldıktan yarım saat sonra acil servise getirilmiş. Başvuru anında bilinci uykuya meyilli, Glasgow koma skoru (GKS) 10, kan basıncı 100/60 mmHg, kalp tepe atımı dakikada 160 olan olgunun elektrokardiyogramında (EKG) geniş QRS, uzun QT ve ventriküler taşikardi olduğu görülmüş. Acil servise gelişinin 15. dakikasınca GKS'si yediye gerileyen olgu 3 mg midazolam indüksiyonu ile hızla entübe edilmiş. Bakılan arteriyel kan gazı (AKG) analizinde pH: 7,29, pO₂: 108 mmHg, pCO₂: 34 mmHg, HCO₃: 16 BE: -9, Laktat: 12 (ref: 4-20 mg/dL) olarak saptanmış. Acil serviste nazogastrik tüp takılarak gastrik lavaj ve sonrasında 1 gr/kg tek doz aktif kömür uygulanmış. Takiplerinde kan basıncı 90/50 mmHg ölçülen olguya sıvı resüsitasyonu yanı sıra 1 mEq/kg dozda intravenöz bikarbonat uygulanmış.

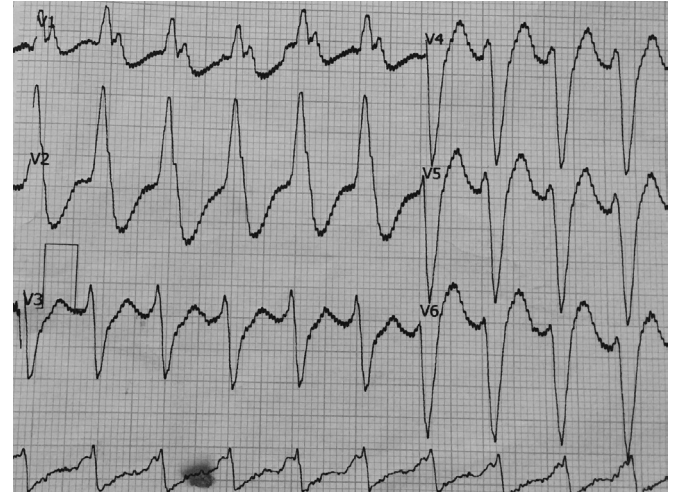
Acil serviste uygulanan başlangıç tedavisi sonrasında olgu hızla yoğun bakıma kabul edildi. Gelişinde entübe, GKS: 6, pupilleri hafif midriyatik, ışık refleksi bilateral pozitif, kan basıncı: 110/60 mmHg, kalp tepe atımı: 148/dk, ventriküler taşikardi ritminde (Şekil 1) olan olguya hemodiyaliz kateteri takılarak yarım saat içinde kömür hemoperfüzyon uygulanmaya başlandı. Hemoperfüzyon devam ederken EKG'sinin sinüs taşikardisine döndüğü görüldü (Şekil 2). Hemoperfüzyon tek seans olarak beş saat süresince uygulandı. Aktif kömür uygulaması altı saatte bir 1 gr/kg dozunda iki gün boyunca devam etti fakat yatışı

süresince bikarbonat uygulanmadı. Yoğun bakımda takibinin 10. saatinde bilinci açılarak kooperasyon kurulabilen olgu ikinci günde ekstübe edildi. Yoğun bakım takibi boyunca AKG analizleri ve rutin kan tetkiklerinde patolojik bulguya rastlanmadı. Olgu yatışının dördüncü gününde psikiyatri kliniğine devredildi.

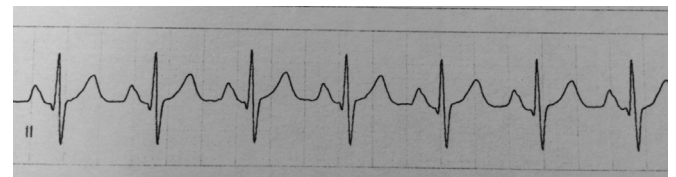
Tartışma

Trisiklik antidepresan ilaç toksisitesinde çeşitli mekanizmalar ile değişken kardiyovasküler bulgular ortaya çıkabilmektedir. Katekolamin geri alımını inhibe etmeleri ve antikolinergik özellikleri nedeniyle başlangıçta taşikardi ve hipertansiyon görülebilirken sonrasında katekolamin tüketimi ve periferik alfa adrenerjik reseptör blokajı nedeniyle hipotansiyon ile sıklıkla karşılaşılır. Yine toksik dozlarda miyokardın hızlı sodyum kanallarını bloke etmesi ölümcül kardiyak ileti bozukluklarını da beraberinde getirir. Bu nedenle, ilk müdahalede sodyum bikarbonat uygulaması ile idrarın alkalileştirilmesi: miyokardın kontraktilesinde iyileşmeye ve QRS süresinin kılmasına katkıda bulunarak aritmi kontrolüne olanak vermektedir (5).

Amitriptilin hızla gastrointestinal sistemden emilmesine karşın, yüksek dozlarda antikolinergik özelliği nedeniyle gastrointestinal motiliteyi azaltacağından tepe plazma



Şekil 1. Olgunun hemoperfüzyon öncesi elektrokardiyogram bulgusu



Şekil 2. Olgunun hemoperfüzyon sonrası elektrokardiyogramda d 2 derivasyon görüntüsü

konsantrasyonuna geç ulaşılabileceği unutulmamalıdır (6). Yüksek miktarlarda plazma proteinlerine bağlanmaları (%82-96) ve lipofilik özellikleri ile geniş dağılım hacmine sahip olmaları (5-20 L/kg) dolayısıyla serbest ilacın hızla dokulara dağılması, toksisitelerinde ekstrakorporeal tedavi yöntemlerinin etkinliği konusunda fikir ayrılıklarına sebebiyet vermektedir. Güncel kılavuzlar bu farmakokinetik özelliklerinden dolayı amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar ile oluşan zehirlenmelerde hemodiyaliz, hemofiltrasyon, hemoperfüzyon gibi ekstrakorporeal tedavi seçeneklerini önermezlerken (7) son yıllarda yayınlanan olgu sunumları ve serilerinde bu tedavi yöntemlerinin etkinliği vurgulanmaktadır. Frank ve Kierdorf (8) hemoperfüzyon ve hemodiyalizi bir arada kullandıkları ciddi trisiklik antidepresan zehirlenmesi olan olguda elde edilen iyi sonucu, ilaçların toksikokinetiklerinin, olağan kullanımlarındaki farmakokinetik davranışlarından farklılık gösterebileceğine bağlamışlar ve ciddi kardiyotoksisite ile seyreden trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde hemodiyaliz ve hemoperfüzyonun tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Bir başka trisiklik antidepresan zehirlenmesi olan 10 olguyu içeren seride ise hemodiyaliz uygulanarak tam klinik düzelme sağlandığını bildiren yazarlar, giriş ve çıkış kan düzeylerine bakarak hemodetoksiferin makul miktarlarda trisiklik ve metabolitlerini temizlediğini göstermişlerdir (4).

Trisiklik antidepresanların yüksek oranda proteine bağlanmaları ile birlikte oluşturdukları ilaç-protein kompleksi, diyaliz membranının geçirgenliğini azaltarak difüzyon klirensini azaltmaktadır. Böylece, hemoperfüzyonda adsorbanın toksin bağlamak üzere plazma proteinleri ile yarışması, trisiklik antidepresan toksisitesinde hemoperfüzyonun hemodiyalize oranla bir adım daha önde olması şeklinde yorumlanabilir.

Serbest ilacın hızla dokulara dağılması sonucu, miyokard ve beyinde plazmaya oranla 40-200 kat yüksek konsantrasyonda olduğu bilinen trisiklik antidepresan zehirlenmelerinde, (9) yalnızca intravasküler alanda bulunan toksinleri temizleyebilen ekstrakorporeal tedavi yöntemleri için zamanlamanın da büyük önem taşıdığı düşünülebilir. Genel görüş olabildiğince erken başlanan hemoperfüzyonun daha güvenli ve etkili olduğu yönündedir.

Yine de klasik tedaviye yanıt vermeyen olgularda, ilacın vücut kompartmanları arasındaki yer değiştirmesi esasına dayanılarak, hemoperfüzyonun yararlı olabileceği düşünülen herhangi bir zamanda başlanabileceğini savunan klinisyenler de mevcuttur (10).

Bu olguda klasik tedaviye yanıt vermeyen kardiyak toksisitenin varlığı ve oluşan bilinç değişikliği erken hemoperfüzyonu düşünmemize neden olmuştur. Olgunun giriş ve çıkış ilaç düzeylerinin ölçülemediği olması etkinlik konusunda yorum yapmayı zorlaştırıyor olsa da, hemoperfüzyon esnasında kardiyak bulguların çözülmesi ve sonrasında olgunun bilincinin açılarak sekelsiz taburcu edilmesi uygulanan tedaviye iyi yanıt verdiğini düşündürmektedir.

Sonuç

Trisiklik antidepresan doz aşımı acil servislerde sıklıkla karşılaşılan bir tablodur ve intravenöz bikarbonat tedavisi kardiyak toksisiteyi ve komayı önlemede her zaman başarılı olmayabilir. Farmakokinetik özelliklerinden dolayı teorik olarak hemoperfüzyonun tedavide yeri olmadığı düşünülse de özellikle ciddi kardiyovasküler ve santral sinir sistemi tutulumunda erken dönemde başlanan hemoperfüzyonun etkili olduğu kanısındayız.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.Ü., G.Ç., R.İ., F.K., Konsept: N.Ü., F.K., Dizayn: N.K.G., R.İ., F.K., Veri Toplama veya İşleme: N.Ü., G.Ç., Analiz veya Yorumlama: N.K.G., R.İ., F.K., Literatür Arama: N.Ü., G.Ç., Yazan: N.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 4):4-11.
2. Şahin G, Giray B, Erkekoğlu P. Trisiklik antidepresanlar ile zehirlenmelerde tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:533-43.
3. Bek K, Ozkaya O, Mutlu B, Dagdemir A, Sungur M, Açikgöz Y, et al. Charcoal haemoperfusion in amitriptyline poisoning: experience in 20 children. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:193-7.
4. Ash SR, Levy H, Akmal M, Mankus RA, Sutton JM, Emery DR, et al. Treatment of severe tricyclic antidepressant overdose with extracorporeal sorbent detoxification. *Adv Ren Replace Ther* 2002;9:31-41.
5. Bradberry SM, Thanacoody HK, Watt BE, Thomas SH, Vale JA. Management of the cardiovascular complications of tricyclic antidepressant poisoning: role of sodium bicarbonate. *Toxicol Rev* 2005;24:195-204.
6. Jarvis MR. Clinical pharmacokinetics of tricyclic antidepressant overdose. *Psychopharmacol Bull* 1991;27:541-50.
7. Yates C, Galvao T, Sowinski KM, Mardini K, Botnaru T, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for tricyclic antidepressant poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Semin Dial* 2014;27:381-9.
8. Frank RD, Kierdorf HP. Is there a role for hemoperfusion/hemodialysis as a treatment option in severe tricyclic antidepressant intoxication? *Int J Artif Organs* 2000;23:618-23.
9. Krishel S, Jackimczyk K. Cyclic antidepressants, lithium, and neuroleptic agents. *Pharmacology and toxicology. Emerg Med Clin North Am* 1991;9:53-86.
10. Diaz-Buxo JA, Farmer CD, Chandler JT. Hemoperfusion in the treatment of amitriptyline intoxication. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1978;24:699-703.