



© Nihal Akçay,
© Ülkem Koçoğlu Barlas,
© Mey Talip Petmezci,
© Güner Özçelik,
© Esra Şevketoğlu

Status Epileptikus Gelişen Bir Venlafaksin İntoksikasyon Olgusunda Etkin Lipid Emülsiyon Tedavisi

Effective Lipid Emulsion Treatment of a Venlafaxine Intoxication Case with Status Epilepticus

Geliş Tarihi/Received : 23.10.2018
Kabul Tarihi/Accepted : 13.05.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınları tarafından yayınlanmıştır.

Nihal Akçay, Ülkem Koçoğlu Barlas, Mey Talip Petmezci, Güner Özçelik, Esra Şevketoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Bölümü, İstanbul, Türkiye

Dr. Nihal Akçay (✉),
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-posta : drnihalakcay@gmail.com

Tel. : +90 212 414 73 29

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-8273-2226

ÖZ Venlafaksin serotonerjik ve noradrenerjik bir antidepresandır. Seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) antidepresanları ile aynı serotonerjik yan etkileri paylaşırken, buna ek olarak, noradrenerjik yan etkileri özellikle kardiyovasküler rahatsızlıkları provoke etmesi nedeniyle etkinlik açısından SSRI'lara gösterilmiş üstünlüğü yoktur. Venlafaksin ile zehirlenmelerde hastaların çoğu sadece hafif semptomlar gösterir. Şiddetli toksisite de en sık görülen semptomlar santral sinir sistemi depresyonu, serotonin toksisitesi, nöbet veya kardiyak ileti anormallikleridir. Artmış kreatin kinaz (CK), nöbetler ve kardiyak toksisite gelişen venlafaksin zehirlenmesi olgusunu sunuyoruz. Literatürde yüksek doz aşımalarında venlafaksin kardiyak toksisite ve ölüme neden olduğu görülmektedir. Venlafaksine bağlı zehirlenmelerde ortaya çıkan hayatı tehdit eden yan etkilerin tedavi edilmesinde lipid emülsiyon aracılı terapötik plazma değişimi tedavisinden hastalar yarar görebilmektedir. On dört yaşında, venlafaksin aşırı doz alımı sonrasında status epileptikus, uzun QTc ve CK yüksekliği gelişen hasta lipid emülsiyon aracılı terapötik plazma değişimi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. **Anahtar Kelimeler:** Venlafaksin zehirlenmesi, lipid emülsiyon tedavisi, status epileptikus, terapötik plazma değişimi, uzun QTc

ABSTRACT Venlafaxine is a serotonergic and noradrenergic antidepressant. It shares serotonergic adverse effects with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants and causes noradrenergic adverse effects in particular cardiovascular disorders. However, it does not demonstrate advantages over SSRIs regarding efficacy. Most patients with a venlafaxine overdose develop only mild symptoms. Severe toxicity has been reported for venlafaxine, with the most common symptoms being central nervous system depression, serotonin toxicity, seizure or cardiac conduction abnormalities. We present a case of venlafaxine intoxication complicated by a late increase in creatine kinase (CK) level, seizures and cardiac toxicity. As reported in the literature, venlafaxine overdose can be fatal and can lead to cardiac toxicity and death. Patients may benefit from lipid emulsion-mediated therapeutic plasma exchange for the treatment of the lethal effects of venlafaxine intoxication. A 14-year-old patient with status epilepticus, long QTc interval and elevated CK level after venlafaxine overdose was successfully treated with lipid emulsion-mediated therapeutic plasma exchange.

Keywords: Venlafaxine intoxication, lipid emulsion treatment, status epilepticus, therapeutic plasma exchange, long QTc interval

Giriş

Antidepresan ilaçların gelişimi birkaç tarihsel aşamada ilerlemiştir. Monoamin oksidaz inhibitörleri ve erken trisiklik antidepresanlar (TCA) gibi eski antidepresanlar geniş bir nörotransmitter sistemi yelpazesini etkilemiş ve istenmeyen yan etkilere neden olmuştur. 1980'lerin sonlarında selektif

serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve daha yakın zamanda serotonin noradrenerjik geri alım inhibitörleri (SNRI), noradrenerjik spesifik serotonerjik antidepresanlar ve noradrenalin geri alım inhibitörleri ile başlayan daha seçici yeni antidepresan ajan sınıfları getirildi ve şu anda yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Histaminik, muskarinik, adrenerjik veya kolinerjik reseptörlerle etkileşmedikleri için, daha iyi bir

yan etki profiline sahip olma eğilimindedirler ve daha iyi bir uyumluluğa sahiptirler. Bu yeni ilaçların etkinliği kanıtlanmıştır ve çoğu zaman daha güvenli olduğu düşünülmektedir (1,2). Venlafaksin serotonin ve norepinefrin nöronal geri alımının inhibisyonuna neden olan diğer nörotransmitter sistemler üzerinde az bir etkisi olan bir antidepressandır. Antikolinerjik semptomlara ve sedasyona TCA'ya göre daha az eğilimlidir. Venlafaksin iyi emilir ve geniş ölçüde metabolize olur. Yazımızda venlafaksin aşırı doz alımı sonrasında status epileptikus, uzun QTc ve kreatin kinaz (CK) yüksekliği gelişen bir olgu sunulmaktadır, ortaya çıkabilecek yan etkilerin tedavisine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

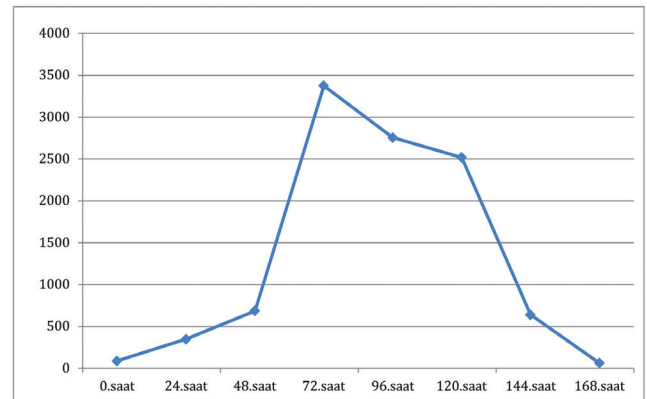
Olgu Sunumu

On dört yaşında kız hasta 22 adet 150 mg venlafaksin kapsül aldıktan dört saat sonra yoğun bakım ünitemize kabul edildi. Öyküsünde ilaç alımından bir saat sonra başvurduğu merkezde mide yıkama yapıp aktif kömür verildiği, müşahade de takip edilirken jeneralize tonik klonik nöbet geçirdiği, midazolam 0,1 mg/kg intravenöz puşe edildikten sonra durduğu ve hastanın nöbetlerinin tekrarlaması üzerine tarafımıza sevk edildiği öğrenildi. Olgunun ünitemizdeki ilk fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci uykuya meyilli, Glasgow koma ölçeği 15 (G: 4, S: 5, M: 6), kan basıncı 102/78 (98) mmHg, kalp tepe atımı 140/dk, vücut sıcaklığı 36,5 °C, solunum sayısı 24/dk olduğu tespit edildi. Pupilleri dilate ve ışık refleksi mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın ilk elektrokardiyografik (EKG) incelemesinde QTc: 0,48 olması üzerine propranolol başlandı. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 10,5 g/dL, lökosit: 11.640/mm³, üre: 20 mg/dL, kreatinin: 0,53 mg/dL, glukoz: 77 mg/dL, sodyum: 136 mmol/L, potasyum: 3,75 mmol/L, klor: 103 mmol/L, kalsiyum: 9,8 mg/dL, protrombin zamanı: 12,1 saniye (s), uluslararası normalleştirilmiş oran: 1,02, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 22,1 s, CK: 88 U/L, troponin I: 2 pg/mL, CK-MB: 0,8 ng/mL, proBNP: 112 ng/L idi. Kan gazında pH: 7,39, pCO₂: 38,7 mmHg, laktat: 1,4 mmol/L, bikarbonat: 23,1 mmol/L olduğu saptandı. İdameden %5 dekstroz %0,45 NaCl başlandı. Hastanın yatışının birinci saatinde jeneralize tonik klonik nöbeti oldu, midazolam intravenöz yolla yapılarak durduruldu. Levetirasetam yükleme dozu 30 mg/kg'dan olacak şekilde verildi. Buna rağmen hastanın sık tekrarlayan jeneralize tonik klonik nöbetleri olması üzerine thiopental ile sedatize edilerek entübe edildi. Hastaya antikonvülzan ve sedatif olarak thiopental infüzyonu

devam ederken analjezi fentanil infüzyonuyla sağlandı. Hastanın sedasyon düzeyi sürekli bispektral index (BIS) monitorizasyonu ile takip edildi. BIS değeri %20-40 arasında tutuldu. Hastaya lipid emülsiyon tedavisi (1gr/kg %20'lik lipid 1 saatte yüklendikten sonra 1gr/kg/gün infüzyon) başlandı. Lipid infüzyonu devam eden hastanın oluşan lipid-ilaç komplekslerinin hızlı eliminasyonu amaçlı terapötik plazma değişimi yapıldı. Ekokardiyografik incelemesi normal bulundu. Elektroensefalografi monitorizasyonu yapıldı. On iki saat sonra çekilen EKG'de QTc: 0,44 olduğu görüldü. Yirmi dördüncü saatinde CK: 348 U/L saptandı ve yatışının üçüncü gününde 3374 U/L'ye kadar yükseldiği görüldü (Şekil 1). Üç kere plazma değişimi yapıldı. Epileptik aktivitesi gözlenmeyen hastanın pentotal infüzyonu sonlandırıldı. Yatışının dördüncü gününde spontan solunumu ve uyanıklığı yeterli olan hasta ekstübe edildi. Sonrasında epileptik aktivite gözlenmeyen hastanın lipid infüzyon tedavisi de sonlandırıldı. Bulanık görme şikayeti gelişmesi üzerine göz hastalıkları bölümüne konsülte edildi. Venlafaksinin midriyatik etkisine bağlı olabileceği düşünüldü ve takip planlandı. Beş gün yoğun bakım ünitesinde gözlenen hasta çocuk psikiyatrisi takibine alınarak çocuk servisine devredildi. Hasta ve ailesinden makale yazımı için onam alınmıştır.

Tartışma

Venlafaksin, 1994 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanan noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü olan bir antidepressandır. Majör depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi ve panik atakların tedavisinde kullanılmaktadır. Venlafaksin barsaklardan iyi emilir ve sitokrom P450 enzim sistemi ile karaciğerde yoğun şekilde metabolize edilir. Genetik polimorfizm nedeniyle,



Şekil 1. Kreatin kinaz laboratuvar değerleri (U/L)

venlafaksin metabolizması hastalar arasında değişiklik gösterebilir. O-desmetilvenlafaksin tek ana aktif metabolittir. Venlafaksin yarı ömrü beş saattir. Uzatılmış salınım tipinin yarı ömrü yaklaşık 11 saattir ve böbrekler yoluyla elimine edilir (1).

Venlafaksin kullanımının yan etkileri: mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, uyuklama, rahatsızlık, baş dönmesi, sinirlilik, kserostomi, artmış kas tonusu, titreme, konfüzyon, hipertansiyon, taşikardi, anoreksiya, kabızlık, terleme ve rijiditedir. Venlafaksin doz aşımında kardiyak toksisite (uzun QT, aritmi, hipertansiyon, hipotansiyon), serotonin ilişkili toksik etkiler (mental değişiklikler, nöromusküler bozukluklar, otonom disfonksiyon) ve santral sinir sistemi depresyonu gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir (1-4). Bizim hastamızın başvurusunda taşikardisi ve uzun QT'si mevcuttu. Takibinde de status epileptikus gelişti.

Venlafaksin zehirlenmesinde kardiyovasküler yan etkilerin prevalansı yüksektir. Howell ve ark. (5) yaptığı çalışmada aşırı dozda venlafaksin kardiyovasküler toksisitesine bağlı EKG'de uzun QT ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim hastamızda da uzun QT saptandı ancak erken ve etkili tedavi ile aritmi gözlenmedi.

Hastamızda bildirilen yüksek CK değerlerinin iskelet kasından kaynaklanmış olması muhtemeldir. Nöbetlerin CK yükselmesini açıklayabileceği düşünülebilir, ancak geç pik seviyeleri de başka bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Hastamızın troponin seviyeleri yükselmedi ve böbrek yetmezliği gelişmedi.

Venlafaksine bağlı geç CK yüksekliği daha önce rapor edilmiştir. Oliver ve ark. (6) ilaç alımından dört gün sonra, böbrek yetmezliği olmadan en yüksek 10,475 U/L'lik bir CK düzeyi olan olgu bildirilmiştir. Bizim hastamızda ilk bakılan CK değeri normal olmasına rağmen yatışının üçüncü gününde 3374 U/L'ye kadar yükseldiği görüldü.

Venlafaksin doz aşımaları SSRI doz aşımalarından daha ölümcül olduğunu göstermiştir. SSRI, venlafaksin ve TCA doz aşımı olgu serilerinde venlafaksin neden olduğu QRS uzaması, TCA'nın neden olduğu QRS uzamasından daha sık meydana gelmiştir ve bu çalışmada ayrıca SSRI, venlafaksin ve TCA arasındaki nöbet ve serotonin toksisitesi oranları da karşılaştırılmıştır. Nöbetler ve serotonin sendromu,

venlafaksin doz aşımında daha sık ortaya çıkmıştır (7).

Spesifik bir tedavisi yoktur, tedavi semptomatiktir. Aktif kömür, venlafaksin emiliminin önlenmesi için kullanılabilir ve zamanında uygulandığında faydalı olabilir. Belirli bir antidotu bilinmemektedir (8). Venlafaksin zehirlenmesinde lipid emülsiyon tedavisi kardiyak toksisite ve hayatı tehdit eden toksisitede destekleyici tedavi olarak önerilmektedir. Hayatı tehdit etmeyen toksisitede kullanımı önerilmez. Çocuklarda lipid emülsiyon tedavisi için literatürde belirli bir doz aralığı olmamakla birlikte 3 gr/kg/st dozuna kadar çıkılabileceğine dair yayınlar mevcuttur (9). Biz de hastamızda güvenli aralıkta kalmak için 1gr/kg'dan %20'lik lipid 1 saatte yükledikten sonra 1gr/kg/gün dozunda infüzyona başladık.

Lipid emülsiyon tedavisi ile birlikte terapötik plazma değişiminin özellikle çoklu ilaçların toksik dozda kullanımı sonrasında gelişen kardiyak veya nörolojik bulguları olan hastalarda birlikte kullanımına ilişkin olgu sunumları bulunmaktadır ve venlafaksin için yine destek tedavisi olarak düşünülmelidir (10). Lipid infüzyon tedavisi alan hastada oluşan lipid-ilac komplekslerinin hızlı eliminasyonu amaçlı terapötik plazma değişimi uygulandı.

Sonuç olarak venlafaksine bağlı zehirlenmelerde ortaya çıkan hayatı tehdit eden yan etkilerin tedavi edilmesinde lipid emülsiyon aracılı terapötik plazma değişimi tedavisinin yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.

Etik

Hasta Onayı: Hasta ve ailesinden makale yazımı için onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.A., Ü.K.B., G.Ö., Konsept: N.A., E.S., Dizayn: N.A., M.T.P., E.S., Veri Toplama veya İşleme: N.A., M.T.P., Analiz veya Yorumlama: N.A., Ü.K.B., Literatür Arama: N.A., E.S., Yazan: N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rudolph RL, Derivan AT. The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:54S-61.
2. Kent JM. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000;355:911-18.
3. Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: a 2003 update. *Clin Ther* 2003;25:2138-54.
4. Johnson EM, Whyte E, Mulsant BH, Pollock BG, Weber E, Begley AE, et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:796-802.
5. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:192-7.
6. Oliver JJ, Kelly C, Jarvie D, Denieul S, Bateman DN. Venlafaxine poisoning complicated by a late rise in creatine kinase: two case reports. *Hum Exp Toxicol* 2002;21:463-6.
7. Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *QJM* 2003;96:369-74.
8. Bosse GM, Spiller HA, Collins AM. A fatal case of venlafaxine overdose. *J Med Toxicol* 2008;4:18-20.
9. Gosselin S, Hoegberg LCG, Hoffman RS, Graudins A, Stork CM, Thomas SHL, et al. Evidencebased recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54:899-923.
10. Avcil M, Kapçi M, Yavaşoğlu I, Kantekin B, Akpek M. Simultaneous use of intravenous lipid emulsion and plasma exchange therapies in multiple drug toxicity. *Med Princ Pract* 2016;25:577-9.