

## Olgu Sunumu

# MİRTAZAPİN İNTOKSİKASYONUNDA İNTRAVENÖZ LİPİD KULLANIMI

Bülent Serhan YURTLU<sup>1</sup>, Volkan HANCI<sup>1</sup>, Mehmet AKIN<sup>2</sup>, Isıl Özkoçak TURAN<sup>3</sup>

### Özet

İntoksikasyon tablosuyla acil servislere getirilen hastalar arasında antidepresan ve antipsikotik gruplardan ilaç alınımına sık rastlanır. İntoksikasyon nedeniyle tedavi altına alınan hastalarda ilgili ilaç veya kimyasal ile özel bir antidot mevcut değilse güncel tedavi çoğunlukla destek tedavisidir. Bu yazıda mirtazepin adlı antidepresan alımı sonrasında verilen destek tedavisine rağmen genel durumu bozulan bir hastada uygulanan intravenöz lipid tedavisi sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Mirtazapin, intoksikasyon, lipid kurtarma

### Intravenous Lipid use in Mirtazapine Intoxication

#### Summary

Drug intake from antidepressant and antipsychotic groups are observed frequently within the patients brought to emergency departments in intoxication clinic. In those patients who are treated for intoxication, main therapy is supportive in most of the cases if there isn't any special antidote for the drug or chemical. In this manuscript, intravenous lipid therapy is presented in patient whose general condition was worsened in spite of supportive therapy after intake of antidepressant, mirtazapine.

**Key words :** Mirtazapine, intoxication, lipid rescue

### GİRİŞ

Sedatif, hipnotik ve antipsikotik ilaçlarla gerçekleşen zehirlenme olguları tüm zehirlenme vakaları içerisinde en büyük gruplardandır. Bu ilaç grubu ABD'de erişkin kişilerin maruz kaldığı intoksikasyonlar içerisinde %15'lik oranlarıyla en yaygın ikinci ilaç grubudur. Amerikan Zehir Kontrol Kurumunun 2008 yılına ait yıllık raporunda bu ilaç grubunun direkt sorumlu veya mortaliteye potansiyel katkıda bulunduğu 467 ölüm vakası bildirilmiştir<sup>1</sup>. Antidepresan ilaçlarla olan intihar amaçlı zehirlenme olguları bu derece yaygın olmasına karşın uygulanan güncel tedaviler genel destek tedavilerinden oluşmaktadır.

Mirtazapin ise depresyon tedavisinde son yıllarda kullanıma giren, nöronal norepinefrin ve serotonin geri alınımını inhibe ederek etkisini gösteren yeni bir antidepresan ilaçtır<sup>2</sup>. Mirtazapin ile akut intoksikasyonlar sonucu serotonin sendromu görülebilir ancak semptomlar diğer antidepresan ilaçlara göre daha hafiftir, spesifik bir antidotu da yoktur<sup>3</sup>. Bu olgu sunumunda mirtazapin ile intihar girişimi sonrası intravenöz lipid emülsiyonu (ILE) uyguladığımız bir hastadaki deneyimimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir

2. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Zonguldak

3. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara.

## OLGU

Yirmi bir yaşında erkek hasta 30 mg mirtazapin içeren tablettan 15 adet aldıktan sonra 30 dakika sonra dış merkezde acil servise başvurmuş. Hastaya bu merkezde gastrik lavaj uygulandığı ve aktif kömür tedavisinin ilk dozunun başlanması merkezimize (Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi) sevk edildiği öğrenildi.

Hastanın acil servisteki ilk değerlendirilmesinde genel durumu orta, uykuya eğilimli olduğu görüldü. Arteriyel kan basıncı 140/70 mm Hg, kalp atım hızı 85 atım/dk, kardiyak ve respiratuar sistem muayenesi normal olarak bulundu. Bilinci konfü, yer ve zaman orientasyonu bozuktu ve ellerde tremor mevcuttu.

Hastanın Glaskow Koma Skoru'nun (GKS) 11 olduğu saptandı. Ulusal Zehir Danışma Merkezi'ne danışılan hasta için semptomatik tedavi önerildi. Bilinç değişiklikleri nedeniyle yoğun bakıma yatışı sağlanarak aktif kömür tedavisine devam edildi. İntravenöz hidrasyon sağlanan hastanın yoğun bakımdaki izlemi sırasında GKS'nun 7'ye düşmesi nedeniyle 1,5 ml.kg, 100 ml %20 lipid solüsyonu 15 dakika içerisinde infüzyon şeklinde verildi. Infüzyon bitimini takiben hastanın GKS 15'e yükseldi. Yoğun bakımdaki 24 saatlik izlem sonrasında aktif kömür tedavisi durduruldu. Bu sürede başka bilinç değişikliği izlenmedi, klinik bulguları normal seyretti. Yoğun bakıma yatışında ve sonraki kontrolde laboratuvar bulgularının da normal sınırlarda olduğu görülen hasta psikiyatri konsültasyonu yapıldıktan sonra psikiyatri poliklinigine basvurması önerisi ile taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Mirtazapin son yıllarda kullanıma girmiş, serotonin sendromuna yol açma potansiyeli olan bir antidepresandır<sup>4,5</sup>. Antidepresan ilaçlar giderek daha sık reçetelenmekte ve bu grup ilaçlarla olan intoksikasyon nedeniyle izlenen olgu sayısında buna paralel olarak yıllar içerisinde artmaktadır. Mirtazapinle ilişkili

intoksikasyon olgularının değerlendirildiği ve 13 yıllık bir periyodu kapsayan retrospektif nitelikli bir araştırmada toplam 267 olgu incelenmiştir<sup>3</sup>. Araştırılan olguların 89'unda mirtazapin intoksikasyon tablosuna yol açan tek ajandır ve bu olgular içerisinde ventilasyon desteği gereken veya ölüm gerçekleşen olgu bulunmamaktadır. Araştırmacılar bu verilere dayanarak mirtazapinin yüksek dozlarının ağır bir toksisiteye neden olmasının güçlü bir ihtimal olmadığı sonucuna varmışlardır<sup>3</sup>. Ancak İngiltere kökenli diğer bir araştırmada, mirtazapinle fatal toksisite olasılığının trisiklik antidepresanlarla kıyaslandığında düşük olduğu, selektif serotonin geri-alım inhibitörlerinden yüksek olduğu, verilerinin alındığı İngiltere ve Galler bölgesinde 2000-2006 yılları arasında mirtazapinle ilişkili 18 ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir<sup>6</sup>.

Lipid çözünürlüğü yüksek olan lokal anesteziklerden bupivakainle gelişen kardiyak arrestin tedavisinde intravenöz lipid tedavisinin etkinliği daha önce gösterilmişti<sup>7</sup>. Günümüzde intravenöz lipid uygulaması lokal anestezik sistemik toksisitesinde tedavi rehberlerinde geçen bir yöntem haline gelmiştir<sup>8</sup>. İntoksikasyon tablosu sonucunda kardiyak arrest gelişen bir olguda intravenöz lipid emülsiyonunun uygulanmasını takiben kardiyak arrestin başarıyla tedavi edildiği ilk olgu 2008 yılında bildirilmiştir<sup>9</sup>. Bu bildiriye ileriki yıllarda diğer bazı ilaçlarla olan kardiyak arrestin tedavisinde intravenöz lipid uygulanması ile başarılı sonuç bildiren yayınlar izlemiştir<sup>10,11,12</sup>.

Santral sinir sistemini deprese eden ilaçlarla olan intoksikasyon tablolarında ise intravenöz lipid emülsiyonlarının kullanımı ile bilgiler sınırlıdır<sup>13,14,15</sup>. Bu olguların ortak noktası lipid çözünürlüğü yüksek olan ilaçlarla gelişen intoksikasyon tablosu sonucunda oluşan bilinç değişikliklerinin intravenöz lipid uygulanması ile geri döndürülmesidir. Bir olgudaki intravenöz lipid tedavisinin hastaya mekanik ventilasyon yapılma gereğini ortadan kaldırdığı bildirilmiştir<sup>13</sup>. Yakın tarihli bir randomize kontrollü bir araştırmada fatal olmayan intoksikasyon tablosundaki

15 olguya intravenöz lipid tedavisi, kontrol grubundaki hastalara ise standart tedavi uygulanmış, sonuç olarak intravenöz lipid tedavisi uygulanan grupta Glaskow Koma Skorunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde dahayüksek olduğu gösterilmiştir<sup>16</sup>. İntoksikasyon tablosunda randomize kontrollü prospektif araştırmaların yapılmasının etik nedenlerle güç olması nedeniyle bu konuda kontrollü çalışmaların sayısı sınırlıdır ve sahip olduğumuz bilgilerin çoğunluğu olgu sunumlarından ve hayvanlarda gerçekleştirilen deneylerden elde edilmektedir. Günümüzde intravenöz lipid tedavisinin toksisite tablolarında yaygın olarak kullanılmamasının temel nedeni bu konuda yeterli sayıda randomize kontrollü araştırmaların gerçekleştirilememesi ve intravenöz lipid tedavisinin olası yan etkileriyle ilgili bilgi birikiminin olmayışıdır. Bu nedenle mirtazapin intoksikasyonunda intravenöz lipid tedavisi ile olumlu sonuç aldığımız bu olgunun paylaşılmasını önemli buluyoruz. İntravenöz lipid uygulaması parenteral nütrisyon tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir yöntem olması nedeniyle beklenmedik, çok farklı bir yan etkiye rastlanması da olası görünmemektedir.

Sunulan olguda intravenöz lipid tedavisi olası bir entübasyon ve mekanik ventilasyon tedavisinin yapılmasını önlemiştir. Mirtazapin aşırı dozu nedeniyle benzer klinik tablonun olduğu hastalarda intravenöz lipid tedavisi seçeneğinin de değerlendirilmesinin faydalı olacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2009 ;47 : 911-1084.
2. Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders. CNS Drugs. 2009; 23: 427-52. doi: 10.2165/00023210-200923050-00006.
3. Berling I, Isbister GK. Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity. Clin Toxicol (Phila). 2014 ; 52: 20-4. doi: 10.3109/15563650.2013.859264. Epub 2013 Nov 14.
4. Decoutere L, De Winter S, Vander Weyden L, Spriet I, Schrooten M, Tournoy J, Fagard K. A venlafaxine and mirtazapine-induced serotonin syndrome confirmed by de- and re-challenge. Int J Clin Pharm. 2012 ;34: 686-8. doi: 10.1007/s11096-012-9666-7
5. Freijo Guerrero J, Tardón Ruiz de Gauna L, Gómez JJ, Aguilera Celorrio L. Serotonin syndrome after administration of mirtazapine in a critical care unit. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2009 ;56:515-6.
6. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Cooper J, Waters K, Gunnell D, Kapur N. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. Br J Psychiatry. 2010 ;196: 354-8. doi: 10.1192/bjp.bp.109.070219.
7. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, Schwartz D, Shah N, Zheng S, Feinstein DL. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. Anesthesiology. 2008; 108: 907-13. doi: 10.1097/ALN.0b013e31816d91d2.
8. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. Reg Anesth Pain Med. 2012; 37: 16-8. doi: 10.1097/AAP.0b013e31822e0d8a.
9. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. Ann Emerg Med. 2008; 51: 412-5, 415.e1. Epub 2007 Sep 4.
10. Weinberg G, Di Gregorio G, Hiller D, Hewett A, Sirianni A. Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion. Ann Intern Med. 2009 ; 150: 737-8.
11. Levine M, Brooks DE, Franken A, Graham R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. Pediatrics. 2012; 130: e432-8. doi: 10.1542/peds.2011-2511. Epub 2012 Jul 2.
12. Moon HJ, Lee JW. Availability of intravenous lipid emulsion therapy on endosulfan-induced cardiovascular collapse. Am J Emerg Med. 2013; 31: 886.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2012.10.006. Epub 2013 Mar 18.
13. Yurtlu BS, Hanci V, Gür A, Turan IO. Intravenous lipid infusion restores consciousness associated with olanzapine overdose. Anesth Analg. 2012 ; 114: 914-5. doi: 10.1213/ANE.0b013e318213f377
14. Castanares-Zapatero D, Wittebole X, Huberlant V, Morunglav M, Hantson P. Lipid emulsion as rescue therapy in lamotrigine overdose. J Emerg Med. 2012 ; 42: 48-51. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.11.055. Epub 2011 May 28.
15. Finn SD, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. Anaesthesia. 2009; 64: 191-4. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05744.x.
16. Taftachi F, Sanaei-Zadeh H, Sepehrian B, Zamani N. Lipid emulsion improves Glasgow coma scale and decreases blood glucose level in the setting of acute non-local anesthetic drug poisoning--a randomized controlled trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012; 16 Suppl 1:38-42.