



Yeni bir ağrı kesici: Pregabalin ve ilk zehirlenmeler

A new anagesic drug: pregabalin; and the first intoxications

Enver BELLİ, Kerem ERKALP, Zehra YANGIN, Sibel FADILLIOĞLU, Ayşin ALAGÖL



Özet

Pregabalin gabapentinle aynı yapı ve etkiye sahip, GABA analogu, antiepileptik, analjezik ve anksiyolitik bir ilaçtır. Literatürde pregabalin zehirlenmesine ait çok az sayıda bildiri vardır. Bu yazıda, 3 gram pregabalin içen 24 yaşındaki erkek hastayı sunduk. Hasta ilacın uzaklaştırılması, intravenöz sıvı tedavisi, oksijenizasyon, mide yıkama, aktif kömür uygulaması gibi Genel Destek Tedavisi ve Semptomatik Yaklaşım (GDTSY) ile tedavi edildi. Ancak ya hastaların böbreklerinin iyi çalışır durumda olması ya da hemodiyaliz imkanının çok yakınlarda bulunması gerekliliği unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: Destek tedavisi; pregabalin; zehirlenme.

Summary

Pregabalin is an antiepileptic, analgesic and anxiolytic drug that GABA analogue with similar structure and actions to gabapentin. There are very few reports about pregabalin intoxication in the literature. A 24-year-old male presented following ingestion of 3 g of pregabalin in this report. He was managed with General Supportive Care and Symptomatic Approach (GSCSA) such as discontinuation of the drug, hydration with IV fluids, oxygenation, gastric lavage and activated charcoal administration and enhanced elimination techniques. But, it is to be noted that either the kidneys of the patients are in good functioning state or there is a hemodialysis facility in the immediate vicinity.

Key words: Pregabalin; supportive care; intoxication.

Giriş

Pregabalin; kimyasal yapısı gabapentinin aynısı, Gamma Amino Butirik Asit'in (GABA) lipofilik bir benzeridir. GABA gibi kalsiyum kanallarının alfa-2 delta alt ünitesine bağlanarak uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını azaltır ve nöronal GABA düzeylerini artırır.^[1]

Günümüzde nöropatik ağrı, anksiyete bozuklukları ve parsiyel nöbetlerin tedavisinde kullanımı hızla artmaktadır.^[2] Bu artış ile birlikte yan etkileri ve kötü amaçlı kullanımına ilişkin bildiriler yayınlanmaya başlamıştır.^[3-6] Bu yazıda, intihar etmek amacı ile yüksek dozda pregabalin kullanan bir hasta sunuldu.

Olgu Sunumu

Yirmi dört yaşındaki erkek hasta, 20 adet 150 mg (3000 mg=3 g) pregabalin tablet (Lyrica®, Pfizer®) aldıktan iki saat sonra, uyku hali ve sersemlik hissi bulgular ile yakınları tarafından hastanemiz acil servisine getirilmiş. İlacın nöropatik ağrı tedavisinde kullanıldığının öğrenilmesi üzerine kliniğimizden konsultasyon istenmiş. Hastanın ilk muayenesinde, şuuru uykuya meyilli, bilinci açık, yer ve zaman oryantasyonu tam idi. Tansiyonu 126/87 mmHg, nabızı 95 vuru/dakika, koltuk altından ölçülen vücut ateşi 36.1 °C, solunum sayısı 20/dakika idi. Mide lavajı ve aktif kömür uygulamasını takiben alınan arteriyel kan gazında Ph:7.37, PaCO₂:49 mmHg,

İstanbul Bağcılar Eęitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Ve Reanimasyon Klinięi, İstanbul
Department of Anesthesia and Reanimation, Istanbul Baęcılar Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 05.02.2012 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 14.07.2012

İletişim (Correspondence): Dr. Kerem Erkalp. Şenlikköy Mahallesi, Ekşinar Caddesi, İncir Sokak, No: 1/3, Sarı Konaklar Sitesi, B- Blok, Daire: 6, Florya, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 - 212 - 440 40 00 **e-posta (e-mail):** keremerkalp@hotmail.com

PaO₂:211 mmHg (3 L/dakika nazal oksijen uygulanması), BE:0.4 mmol/L, HCO₃:26 mmol/L olarak ölçüldü. Pregabalinin intoksikasyon amacı için nadir kullanıldığı, ilacın davranışının bilinemediği, literatürde zehirlenmeye ait az bilgi olması ve hastanın 3 g pregabalin almasından dolayı reanimasyon servisinde takip edilmesine, Genel Destek Tedavisi ve Semptomatik Yaklaşım (GDTSY) uygulanmasına karar verildi. Plazma pregabalin konsantrasyonu ölçülemedi. Hastanın üç günlük izlemi süresinde vital bulguları ve laboratuvar değerlerinde herhangi bir anormalliğe rastlanmadı. Üçüncü günün sonunda yoğun bakım servisinden taburcu edildi.

Tartışma

Hastamızı ilk değerlendirdiğimizde, pregabalinin toksik dozu, toksik belirtileri ve tedavi yaklaşımı konusunda bir bilgimiz yoktu. Hastamıza GDTSY (ilacın vücuttan uzaklaştırılması, intravenöz sıvı replasmanı, mide yıkanması, aktif kömür uygulanması, oksijenizasyon, diürezin artırılması vb) uyguladıktan sonra reanimasyon servisimizde izleme kararı verdik. 114-Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM)'den de klasik bilgilerimiz haricinde ek bir bilgi alamadık ve protokolümüzü GDTSY olarak belirledik.

Pregabalin kullanımının artması ile literatürde pregabalin zehirlenmesine ait olgu sunumları az da olsa yayımlanmaya başlamıştır.^[7,8] Amerikan Zehirlenme Kontrol Merkezi raporlarında, 2006 yılı öncesinde pregabalinine ait herhangi bir kayıt yoktur. 2006 ila 2008 yılları arasında, zehirlenmelere ait ölümlerin yaklaşık %1'inde pregabalinin de adı geçerken, hiçbirinde tek başına kullanılmadığı bildirilmiştir.^[7] Bu yüzden zehirlenmenin şiddeti, belirtileri ve tedavi yöntemlerine ait bilgilerimiz şimdilik yeterince açık değildir. Yayınlanacak bildirimler, bu konudaki bilgilerimizi hızla artıracaktır.

Pregabalinin tedavi dozlarında en sık yan etkileri; yüzde raş, baş dönmesi, uyuklama, periferik ödem ve kilo alımıdır.^[2,3,7] Yaşlı ve özellikle kalp yetmezlikli hastalarda hiponatremi ve sistolik disfonksiyonda artış bildirilmiştir.^[8,9] Literatürde pregabalinin indüklediği hepatotoksisite de bildirilmiştir.^[6]

Pregabalin oral alınımı sonrasında hızla emilir ve %90'ın üzerindeki biyoyararlanımı ile bir saat için-

de pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğer metabolizması çok azdır; neredeyse hiç değişmeden böbrekler yolu ile atılır.^[4] Bu yüzden intihar amacı ile alınmış yüksek dozlarda, kusturma; hastaneye ulaşıldığında mide yıkanması ve aktif kömür uygulaması uygun görünmektedir. Diürezin artırılması da böbrek yolu ile atılan bir ilacın eliminasyonunu artıracaktır. Pregabalinin düşük dağılım hacmi (0.5 L/kg), düşük molekül ağırlığı (159 Da) ve proteinlere bağlanmama özelliği, şiddetli zehirlenmelerin tedavisinde hemodiyaliz önemi artırmaktadır.^[10]

Terapötik Pregabalin Plazma Konsantrasyonu (PPK) 0.5-16 mg/L'dir. Sağlıklı erişkinlerde 900 mg/gün pregabalin dozları iyi tolere edilmiştir.^[7] 600 mg/gün kullanılan hastalarda rasgele zamanlarda alınan örneklerde PPK 0.9-14.2 mg/L arasında değişmiştir. Tek doz 50 mg pregabalin almış hastalarda bir saat sonra ölçülen PPK 1.86 µg/mL'dir.^[10]

Hastamızdan yaklaşık üç kat fazla, 8.4 gr pregabalin almış 54 yaşındaki erkek hasta üç saat sonra koma tablosuna girmiş, PPK 66.5 mg/L ölçülmüş, tıpkı hastamız gibi GDTSY ile tedavi edilmiştir.^[7] Daha da fazlası, 11.5 gr pregabalin almış başka bir hastada PPK 60 mg/L olarak ölçülmüş ve o da GDTSY ile tedavi edilmiştir. Ancak 225 mg/gün pregabalin ile tedavi edilen kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan bir hastada görülen myoklonuslar sonrasında ölçülen PPK 13 mg/L'dir. İlacın kesilmesi ve erken hemodiyaliz ile hastanın semptomları gerilemiş ve tedavisi tekrar düzenlenmiştir. Hemodiyaliz dokuz saat olan pregabalin yarı ömrünün üç saate kadar indirmektedir.^[10] Grosshans ve ark.^[3] 2010 yılında ilk pregabalin bağımlılık olgusunu sunmuşlardır. Alkol bağımlılığı nedeni ile pregabalin başlanmış 47 yaşındaki erkek hasta, alkol yoksunluğu belirtilerinden kurtulmak için 7500 mg/gün pregabalin kullanır hale gelmiştir. PPK 29 mg/L ölçülen hastada herhangi bir toksik bulguya rastlanmamıştır. Yoksunluğunda ise terleme, titreme, huzursuzluk ve hipertansiyon gibi bulguları benzodiazepinler ile tedavi edilmiş ancak hasta tekrar 6000 mg/gün pregabalin kullanmaya devam etmiştir.

Literatür incelendiğinde görülüyor ki; hastamızda PPK'nin ölçemememize rağmen, şimdiki bilgilerimizle yaklaşık 15-20 mg/L gibi toksik değerlerde olabileceğini düşünüyoruz. Hastamızda uyguladı-

ğımız GDTSY protokolü, bilgiye ulaşma çabası ile pregabalin zehirlenmesi konusundaki bilgilerimizin artırılmasının bizi pregabalin zehirlenmelerinde biraz olsun daha tecrübeli hale getirdiğini düşünüyoruz. Bundan sonra daha sık karşılaşılacağına inandığımız pregabalin zehirlenmesinde meslektaşlarımıza önerimiz GDTSY'nin önemi ve yeterliliğidir. Ancak ya hastaların böbreklerinin iyi çalışır durumda olması ya da en yakın hemodiyaliz imkanının çok yakınlarda bulunması gerekliliğini de unutmamalıdır. Bu konuda çok sayıda olgu sunumu, olgu çalışmaları ve araştırmaya gerek olduğu da açıktır.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Kaynaklar

1. Martinez JA, Kasamatsu M, Rosales-Hernandez A, Hanson LR, Frey WH, Toth CC. Comparison of central versus peripheral delivery of pregabalin in neuropathic pain states. Mol Pain 2012;8:3.
2. Baidya DK, Agarwal A, Khanna P, Arora MK. Pregabalin in acute and chronic pain. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2011;27(3):307-14.
3. Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, Klein O, Dressing H, Kiefer F, et al. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. Am J Psychiatry 2010;167(7):869.
4. De Smedt RH, Jaarsma T, van den Broek SA, Haaijer-Ruskamp FM. Decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in a 73-year-old patient with postherpetic neuralgia: a case report. Br J Clin Pharmacol 2008;66(2):327-8.
5. Smith TL, Baldwin A, Cunningham LL Jr, Cook AM. Rash associated with pregabalin use. Ann Pharmacother 2008;42(12):1899-902.
6. Sendra JM, Junyent TT, Pellicer MJ. Pregabalin-induced hepatotoxicity. Ann Pharmacother 2011;45(6):32.
7. Wood DM, Berry DJ, Glover G, Eastwood J, Dargan PI. Significant pregabalin toxicity managed with supportive care alone. J Med Toxicol 2010;6(4):435-7.
8. Blum A, Simsolo C, Tatour I. Hyponatremia and confusion caused by pregabalin. Isr Med Assoc J 2009;11(11):699-700.
9. Erdoğan G, Ceyhan D, Güleç S. Possible heart failure associated with pregabalin use: case report. Agri 2011;23(2):80-3.
10. Yoo L, Matalon D, Hoffman RS, Goldfarb DS. Treatment of pregabalin toxicity by hemodialysis in a patient with kidney failure. Am J Kidney Dis 2009;54(6):1127-30.
11. Spiller HA, Bratcher R, Griffith JR. Pregabalin overdose with benign outcome. Clin Toxicol (Phila) 2008;46(9):917.