

Yüksek Doz Trimetazidin ile İntihar Girişimi: Olgu Sunumu

Suicide Attempt With High-Dose Trimetazidine: Case Report

Hakan DEMİRCİ, Yaşar KÜÇÜKARDALI, Hakan TEREKECİ, Emrullah SOLMAZGÜL

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Başvuru tarihi / Submitted: 02.02.2008 Kabul tarihi / Accepted: 28.02.2008

Daha önce depresyon dışında bilinen bir hastalığı olmayan 20 yaşında erkek hasta, intihar amaçlı 1200 mg (60 tablet) trimetazidini oral olarak almış. Alımdan dört saat sonra hastanemiz acil servisine yakınları tarafından getirilen hastaya gastrik dekontaminasyon (gastrik lavaj ve 50 gr aktif kömür) uygulandı. Hastanın izleminde uykululuk hali ve kısa süreli hipotansiyon dışında bulgu saptanmadı. Yüksek dozda trimetazidinin oral alımından dört saat sonra müdahale edildiğinde yaşamı tehdit eden risk oluşturmadığı gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Trimetazidin (TMZ); intoksikasyon; intihar; depresyon.

A 20-year-old otherwise healthy male patient with depression had ingested 1200 mg (60 tablets) of trimetazidine. He was taken to the emergency unit of our institution by his relatives four hours after the ingestion and gastric decontamination was done by gastric lavage and application of 50 g activated charcoal. Follow-up was unremarkable except sleepiness and a brief period of hypotension. No life-threatening risk was observed following oral ingestion of high-dose trimetazidine when the patient was treated after four hours.

Key Words: Trimetazidine (TMZ); intoxication; suicide; depression.

Trimetazidin HCl (Vastarel tablet) (TMZ) hücresel anti-iskemik bir ajandır. Hipoksi veya iskemiye maruz kalan hücrenin enerji metabolizmasını korumak suretiyle hücre içi ATP oranının azalmasını önler.^[1] Bu şekilde iyon pompalarının işleyişi ve Na⁺-K⁺ iyonlarının hücre içine giriş çıkışını düzenlemekte, hücre homeostazisi sağlanmaktadır.^[2] Angina pectoris krizlerinin önlenmesinde ve tedavisinde, koryoretinal vasküler bozukluklarda, tinnitus, vasküler kökenli vertigolar ve Meniere sendromunda endikedir.^[3,4]

Temel etki mekanizmaları arasında serbest oksijen radikalleri üretiminin inhibisyonu ve

bunun sonucunda membran lipidlerinin peroksidasyonlarının azalması, inorganik fosfat salınımının azalması, ATP tasarrufu sağlanması, lipid peroksidasyonun bloke edilmesi ve tercihli olarak eksojen glukozun kullanılması, hücre içi asidozun sınırlandırılması, mitokondri fonksiyonunun korunması vardır.^[5,6]

Trimetazidin antiiskemik etkileri için normalde 60 mg/gün dozunda kullanılır. Tıbbi literatürde TMZ'nin tedavi dozlarında kullanımına bağlı oluşan parkinsonizm,^[7-9] ekstrapiramidal yan etkiler bildirilmiştir.^[10] Ancak literatürde (PubMed) intihar amaçlı yüksek doz kullanımına ilişkin veri yoktur. Biz bu yazıda yüksek

dozda TMZ oral kullanımına maruz kalmış bir olguyu sunmak istedik.

OLGU SUNUMU

Yirmi yaşında erkek hasta, çok sayıda ilaç içme sonrası yakınları tarafından hastanemiz acil servise getirildi. İntihar amacıyla dört saat önce Vastarel 20 mg tb (TMZ) 60 adet, Seroquel (quetiapine) 100 mg tb dört adet, Novalgin tb (metamizol) 10 adet, Gasterol 40 mg tb (famotidin) 10 adet, Xetanol 20 mg tb (paroksetin) dört adet içtiği, anamnezi alındı. Ailesi tarafından getirilen boş ilaç kutuları tarafımızdan görüldü. Bu ilaçlardan quetiapine ve paroksetin kendi kullandığı ilaçlar olup diğerleri ise babası tarafından kullanılmaktaymış. Hasta o sırada bulunduğu bütün ilaçları içmiş. Trimetazidin babası tarafından eczaneden yeni alındığı ve henüz hiç kullanılmadığı bilgisi teyit edildi.

İlk muayenesinde uykuya eğilim hali vardı. Arteriyel basınç: 120/70 mmHg, kalp atım hızı: 90 vuru/dk. ritmik, ateş: 36.2 °C olarak saptandı, diğer muayene bulguları doğaldı. Gastrik lavaj yapıldıktan sonra 50 gr aktif kömür uygulandı. Hasta daha sonra gözlem amacıyla dahiliye servisine yatırıldı.

Çekilen elektrokardiografisinde normal sinüzal ritim, sağ dal bloğu örneği saptandı. Yapılan laboratuvar testlerinde tam kan sayımı ve spot idrar tetkiki normal bulundu. Glukoz: 113 mg/dl, LDH: 497 IU/dl, CK: 204 IU/dl olması dışında diğer biyokimyasal testleri normaldi. Arteriyel kan gazı normal olarak bulundu.

Müracaatından altı saat sonra hastada hipotansiyon gelişti. Kristalloid (200 ml/saat) infüzyonu ile 90/50 mmHg olan arteriyel basınç, sıvı replasmanından altı saat sonra 120/80 mmHg seviyelerine kadar yükseldi. Hafif konfüze olmasından dolayı alınan nöroloji konsültasyonunda aktif acil patoloji saptanmadı. İntihar düşünceleri devam eden hastaya alınan psikiyatri konsültasyonu sonucu, depresyon tanısı ile anti-depresan tedavi başlandı. Klinik ve laboratuvar bulguları tamamen normale dönen hasta 48 saat sonra kliniğimizden taburcu edilip psikiyatri kliniğine nakledildi.

TARTIŞMA

Olgumuz çoklu ilaç intoksikasyon olgusu olmakla birlikte, yüksek dozda alınan ilaç TMZ (toplam 1200 mg) olduğu ve literatürde (PubMed) yüksek dozda TMZ alımına ilişkin hiçbir veri olmadığı için olguyu rapor etmeyi düşündük. Olguda konfüzyon ve hipotansiyon dışında belirgin patoloji gözlenmedi. Olgumuzdaki konfüzyonun oluşmasında dörder adet alınan quetiapine ve paroksetinin rolü olabileceği düşünülebilir. Alımdan dört saat sonra gastrik dekontaminasyon işlemi yapıldı. Bu süre geç olmakla birlikte bulguların hafif olmasında gastrik dekontaminasyonun rolü olabileceği açıktır. Trimetazidin serum kan seviyesinin ölçümünün yapılmamış olması olgumuz için eksiklik olmakla birlikte, mevcut laboratuvar yöntemleriyle serum TMZ seviyesi ölçümü rutinde yapılan bir işlem değildir.

Literatürde TMZ'nin tedavi dozlarında kronik kullanımda bazı olgularda parkinsonizm geliştiği bildirilmiştir. Yapılan bir retrospektif çalışmada, 1990 ile 2003 yılları arasında Nöroloji polikliniğine müracaat eden 10 258 hastadan 130 hastaya değişik endikasyonlarla TMZ verildiği saptanmış. Bu hastaların 56'sında (%43) nörolojik yan etkiler saptanırken, 20 hastada ise ilaca bağlı parkinsonizm tanısı konulmuştur.^[7] Yayınlanmış bir olgu sunumunda ise 91 yaşında dokuz aydır TMZ kullanan bir hastada gelişen parkinsonizm tablosu ilacı bıraktıktan yaklaşık iki ay sonra kaybolmuş ve üç yıllık takipte ekstrapiramidal semptomlar tekrar ortaya çıkmamıştır.^[8] Başka bir retrospektif çalışmada, yaş ortalaması 80 (72-94 yaş) olan sekiz hastada, uzun zamandır (6-12 ay) TMZ kullanmaya bağlı parkinsonizm geliştiği ve ilacı bıraktıktan sonra bu tablonun gerilediği bildirilmiştir.^[9] Yazarlar TMZ kullanmakta olan hastalarda parkinsonizm bulguları ortaya çıktığında, ekstrapiramidal semptomları düzeltmek için ilaç vermeden önce TMZ kullanımının kesilmesinin, semptomları düzeltmek ve doğru tedavi için bu bilginin akıldaki tutulmasını tavsiye etmektedirler. Fakat bildirilen olguların yaş ortalamasının yüksek olması ve uzun süreli kronik kullanımlarda (6-12 ay gibi) gelişmiş olması bizim olgumuz ile arasındaki farklılıklardır. Olgumuzda 1200 mg oral

almış olmasına rağmen Parkinson benzeri klinik durum oluşmamıştır. Bu etkinin doza bağlı olmadığı veya kronik kullanımda birikimin rolü ile uzun süreçte oluştuğu düşünülebilir.

Trimetazidinin yarılanma ömrü yaklaşık altı saattir.^[11] Bu nedenle 48 saatlik bir gözlem süresinin, oluşabilecek olası komplikasyonların saptanması açısından yeterli olduğu düşünüldüğünden medikal izlem, bu sürenin sonunda tamamlanmıştır.

Trimetazidinin yüksek dozda oral alımından dört saat sonra müdahale edildiğinde yaşamı tehdit eden bir risk oluşturmadığı, uykuya eğilim veya hipotansiyon gibi bulguların sıvı replasmanı ve takip ile spontan düzelebileceği, bu olgu ışığında akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. McCormack JG, Stanley WC, Wolff AA. Ranolazine: a novel metabolic modulator for the treatment of angina. *Gen Pharmacol* 1998;30:639-45.
2. El Banani H, Bernard M, Baetz D, Cabanes E, Cozzone P, Lucien A, et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischaemia. *Cardiovasc Res* 2000;47:688-96.
3. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000;86:580-8.
4. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:279-88.
5. Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH, Coyle KB, Buxton DB, Hansen HW, et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998;82:42K-49K.
6. Lopaschuk GD. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? *Coron Artery Dis* 2001;12 Suppl 1:8-11.
7. Martí Massó JF, Martí I, Carrera N, Poza JJ, López de Munain A. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Therapie* 2005;60:419-22.
8. Sommet A, Azais-Vuillemin C, Bagheri H, Rascol O, Montastruc JL. Trimetazidine: a new cause for drug-induced parkinsonism? *Mov Disord* 2005;20:1080-1.
9. Martí Massó JF. Trimetazidine-induced parkinsonism. *Neurologia* 2004;19:392-5. [Abstract]
10. Masmoudi K, Gras-Champel V, Douadi Y, Masson H, Andréjak M. Trimetazidine-a new aetiology for extrapyramidal disorders: A case of parkinsonism and akathisia. *Therapie* 2005;60:603-5. [Abstract]
11. Sustained release trimetazidine pharmaceutical compositions and a method of their preparation. Available from: <http://www.freepatentsonline.com/EP1195160.html> [Erişim tarihi: 19.11.2008].