

Özkıyım Amaçlı Yüksek Doz Alprazolam Entoksikasyonu

Cahfer Güloğlu*, Özgür Söğüt*

ÖZET

Alprazolam (Xanax) başlıca anksiyolitik ve antidepresan olarak kullanılan bir triazolobenzodiazepin derivatıdır, ama ayrıca agorafobi, panikataktak ve panik rahatsızlıkların tedavisinde de etkilidir. Anksiyete tedavisinde 0.75-4 mg /gün etkin ; fobik ve panik rahatsızlıklarda 6-9 mg/gün etkindir. Yüksek dozdaki benzodiazepinler genellikle bradikardiye neden olurlar. Ayrıca, benzodiazepinlerin miyokardiyal kontraktileti azaltıp, miyokarda kan akımını arttırdığı bilinir: Miyokardiyal fonksiyonların azalması hemodinamik durumu düzeltebilir. Biz bu çalışmada, yüksek doz alprazolam alan olguların santral sinir sistemi ve kardiyak etkileri sonucu morbid seyreden olgularımızı literature ışığı altında irdelemeyi amaçladık. Burda biz yüksek doz alprazolam entoksikasyonu üç olguyu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Alprazolam, Benzodiazepin Antagonisti, Santral sinir sistemi.

The Overdose Entoxication of Alprazolam, Purposing Suicide

SUMMARY

Alprazolam (Xanax) is a triazolobenzodiazepine derivative, mainly used as an anxiolytic and antidepressant, but also efficient in the treatment of agoraphobia, panic attacks and panic disorders. Daily doses of 0.75–4 mg are effective for generalized anxiety, while daily doses of 6–9 mg have been used for phobic and panic disorders. High-dose benzodiazepines classically induce bradycardia in heart. And also, benzodiazepines are known to reduce myocardial contractility and increase myocardial blood flow: a reduced myocardial function may compromise the hemodynamic status even further. In this study we tried to investigate the central nervous system and cardiac effects that has been seen in high doses alprazolam intoxication cases with the help of the literatures. Here in, we presented three cases of high doses alprazolam intoxication.

Key Words: Alprazolam, Benzodiazepine Antagonist, Central Nervous System,

GİRİŞ

Alprazolam (Xanax) başlıca anksiyolitik ve antidepresan olarak kullanılan bir triazolobenzodiazepin derivesidir. Agorafobi, panikataktak ve panik rahatsızlıkların tedavisinde de etkili olduğu bilinmektedir. Anksiyete tedavisinde 0.75-4 mg /gün; fobik ve panik rahatsızlıklarda 6-9 mg/gün dozunda etkindir (1). Alprazolam

kitlesine göre, diazepamdan yaklaşık 20 kez güçlü etkinlik gösterir. Mide-barsak kanalından hızlı ve iyi absorbe edilir; maksimum kan konsantrasyonu yaklaşık 1.5 saatte erişir. Eliminasyon yarılanma ömrü gençlerde 11 saat iken yaşlılarda daha uzundur (2). Yan etkileri arasında baş dönmesi, konfüzyon, hipertansi-

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım A. D.

yon, taşikardi ve kabus görme bulunur. Alprazolamın terapötik plazma seviyesi 0.005-0.05 mg/L, toksik konsantrasyonu ise 0.1-0.4 mg/L'dir. Yüksek doz benzodiazepinler genellikle kalp atımında yavaşlamaya neden olur. Benzodiazepinlerin miyokardiyal kontraktiliteyi azaltıp, miyokarda kan akımını arttırdığı bilinir. Miyokardiyal fonksiyonların azalması akabinde hemodinamik durumu düzelebilir (4). Biz bu çalışmada, yüksek doz alprazolam alan olguların santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyak etkileri sonucu morbid seyreden olgularımızı literature ışığı altında irdelemeyi amaçladık.

OLGULARIN SUNUMU

Olgu I: Yirmidört yaşında bayan başvurudan 4 saat öncesi özkıyım amaçlı 20 adet Xanax 0,5 mg tablet (toplam 10 mg alprazolam) alan hasta bilinci kapalı olarak acil servise getirildi. Hastanın yapılan muayenesinde pupilleri middilate, ağrılı uyaranlara cevap yok, babinski bilateral lakayt, Glasgow Koma Skalası (GKS) 3/15, kan basıncı (KB):70/50 mmHg ve nabız sayısı 120/dk idi. Alınan kan örnekleri, arteriyel kan gazları (AKG) ve Elektrokardiyogram (EKG) sonuçları tablo 1' de gösterilmiştir. Hastada respiratuvar asidoz ile uyumlu kan gazı değerleri mevcuttu. EKG'de; V2-V6 göğüs derivasyonlarında T negatifliği tespit edildi. Hastaya gastrik lavaj, aktif kömür, sıvı resüsitasyonu ve Oksijen (O₂) tedavisinin yanı sıra benzodiazepin antagonisti olan flumazenil bir dakika ara ile 0.2mg, 0.4mg ve 0.4mg intravenöz olarak uygulandı. Hastanın şuuru 15-20 dak içinde açıldı. Bilinç düzeyi ve vital fonksiyonları normale dönen hastanın seri çekilen EKG takiplerinde T negatiflikleri 24 saat sonra düzeldi. Takiplerde kan gazında respiratuvar asidoz tablosunun düzelmesi ve biyokimyasal parametrelerde anormallik saptanmayan hasta psikiyatri kliniği ile konsulte edilerek acil servisimizden 48 saat sonra taburcu edildi.

Olgu II: Ondokuz yaşında bayan başvurudan 1,5 saat öncesi özkıyım amaçlı 10 adet Xanax 0,5 mg tablet (toplam 5 mg alprazolam) alan hasta şuuru konfüze olarak

acil servise getirildi (Hasta kendine geldiğinde 5 mg alprazolam tablet aldığı kendisinden öğrenildi). Hasta monitorize edildi. Hastanın özgeçmişinde bir yıl önce majör depresyon tanısı ile psikiyatri kliniğinde onbeş gün yatırıldığı ve antidepresan tedavi verilerek taburcu edilme öyküsü mevcuttu. Başlangıçta genel durum orta şuur hafif konfüze, GKS 10/15, KB:90/50 mmHg nabız sayısı 85/dak olan hasta sözlü uyaranlarla uyandırılılabiliyordu. Hastadan alınan kan örnekleri, AKG ve EKG sonuçları tablo 1' de gösterildi. EKG'de ventriküler prematüre vuru (VPV) mevcuttu ve göğüs derivasyonlarında V2-V4'de T negatifliği mevcut idi. Gastrik lavaj ve aktif kömür tedavisi sevk edildiği sağlık kurumunda yapılmıştı. Hastaya acil servis de sıvı replasman ve O₂ tedavisi yanı sıra benzodiazepin antagonisti olan flumazenil bir dakika ara ile 0.2mg, 0.4mg ve 0.4mg intravenöz olarak uygulandı. Hastanın sedasyon hali 15-20 dakika içinde düzeldi. Bilinç düzeyi ve diğer vital fonksiyonları normale dönen hastanın seri çekilen EKG'lerinde VPV'leri kayboldu, T negatifliği düzeldi. Hastanın anamnezinde majör depresyon ve yüksek özkıyım eğilimi olması üzerine psikiyatri kliniği ile konsulte edilerek acil servisten psikiyatri kliniğine yatışı uygun görüldü.

Olgu III: Onsekiz yaşında bayan hasta, başvurudan 3 saat öncesi (toplam 13 mg Alprazolam) hasta bilinci kapalı olarak yakınları tarafından acil servise getirildi. Hastanın özkıyım amacıyla 13 adet 1,0 mg'lık Alprazolam tablet aldığı yakınlarından öğrenildi. Hastanın GKS 3/15, KB alınmayıp ve bradikardisi (45-55/ dak) mevcut olup, monitorize edilirken kardiyopulmoner arrest geçirmesi üzere endotrakeal entübasyon yapıldı ve 10 dakika kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandı ve hastanın spontan solunumu ve kardiyak ritmi geri döndü. Ancak spontan solunumu yetersiz olan hastaya ambu ile hava ve O₂ desteği uygulandı. Alınan kan örnekleri, AKG ve EKG sonuçları tablo 1' de gösterildi. Hastaya gastrik lavaj, aktif kömür, sıvı resüsitasyonu ve dopamin ile kardiyak destek tedavisi uygulandı. Hastaya benzodiaze-



pin antagonisti olan flumazenil bir dakika ara ile 0.2mg, 0.4mg ve 0.4mg intravenöz tedavisi uygulandı. Anestezi ve reanimasyon anabilimdalı ile konsulte edilerek reanimasyon kliniğine yatırılarak mekanik ventilasyon desteği sağlandı. İkinci günde şuuru açılan hastanın spontan solunumunun yeterli olması üzerine üçüncü günde ekstübe edildi. Hastaya nazal kanül ile O₂ desteği yapıldı. Takiplerinde vital bulguları stabil olan ve laboratuvar sonuçlarında anormallik saptanmayan hasta yedinci günde şifa ile taburcu edildi.

Tablo 1. Üç olgunun kan örneklerindeki laboratuvar bulguları ve elektrokardiyografik değişiklikler

Hastalar	Glikoz (mg/dl)	Hepatik enzimler (ALT/AST)	Elektrolitler (Na/K)	Kan gazları (pH, pCO ₂ , PO ₂ , sO ₂)	EKG değişiklikleri
1	93	35/40	132/3.82	7,31, 54, 68, 92,8	Sinus taşikardisi, V2-V6 T negatifliği
2	78	32/30	131/4.06	7,38, 36 80, 94	VPS, V2-V4 T negatifliği
3	52	110/85	125/5.01	7,21, 66 80, 78	Kardiak arrest

TARTIŞMA

Yüksek dozdaki benzodiazepinler yüksek doz morbidite ve mortalite üzerine etkilidir (5). Ciddi toksikasyonun en çok görülen olguları diğer ilaçların birlikte kullanılması ile veya parenteral uygulamayla meydana gelir. Ancak tek başına yüksek doz triazolam, aprazolam ve temazepam gibi kısa süreli deriverler oluşturur (6).

Nadiren solunumsal depresyon ve hipotansiyon meydana gelebilir, genellikle parenteral uygulamayla veya diğer ilaçlarla birlikte kullanılırsa bu etkiler ortaya çıkabilir. İntravenöz uygulama ve yüksek dozların hızlı bir şekilde intravenöz uygulanması daha sıklıkla ciddi kardiyorespiratuar yan etkilere yol açabilir. Bunun yanında ileri yaşlarda ve altında kardiyorespiratuar hastalık yatan kişiler intravenöz uygulamanın yan etkilerinden daha kolay etkilenebilir (6).

Michaud ve ark'ları (7) evinde 4 kutu Tramal (10 ml'lik her biri 100 mg Tramadol içermekte), Xanax (Alprazolam) ve boş şarap şişesi mutfakta bulunan depresyon anamnezli bir olgunun evinde ölü bulunduğunu ve depresyon hastalarında intihara eğilim olduğunu rapor etmektedir. Christiaen ve

ark'ları (8) ailesi tarafından şuuru kapalı olarak yatağında bulunan 26 yaşında bir kadın hasta takdim edilmektedir. Bu olgu sunumunda hastanın yatağının yanında birkaç boş ilaç kutusu bulunmuştu. Psikiyatrik anemnezinde depresyon ve 3 intihar teşebbüsü vardı. 300 mg'a kadar Amitriptirin (trisiklik antidepresan), 25 mg Alprazolam ve 40 mg Lormetazepam (Benzodiazepeni) ve 1600 mg prothipendyl (nöropeptik) almıştı. Bizim hastalarımızın da üçü kadın ve yaşları (18-24) arasında idi. Hastalarımızın aldığı ilaçlar terapötik dozun çok üzerinde idi. Hastalarımız acil servise bilinci kapalı ve özkıyım amaçlı ilaç anamnezi yakınları tarafından alınmıştı. Bir hastamızın özgeçmişinde major depresyon tanısı konmuş olup tedavi başlanmıştı.

Benzodiazepinlerin yüksek dozlarda başka ilaçlarla birleşimini kalp konduksiyonu bozukluklarına nasıl etki ettiği bilinmemektedir. Genellikle yüksek doz benzodiazepin kalp atım hızını azaltır (3). Yapılan bir çalışmada alprazolam'ın plaseboya oranla % 2 kalp atım hızını azalttığı bulundu (9). Oral Alprazolam ve Lorazepam'ın kontrol edildiği Çift kör plasebo çalışmasında Adrenomedüller aktivite-leri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada plaseboya oranla Alprazolam önemli ölçüde epinefrin ve norepinefrinin plazma konsantrasyonlarını ve ortalama kan basıncını supin pozisyonda azalmıştır (10). Mc.Cormik ve ark'larının (11) yaptığı çalışmada 20-30 adet 1 mg lık ve 60 adet 1 mg lık tablet Alprazolam ile intihara teşebbüs etmiş iki hasta rapor edilmiştir. Bu hastalarda terapötik dozdan 10 kat daha yüksek dozda serum konsantrasyonları vital bulgularda veya SSS depresyonda önemli değişiklikler olmaksızın göze çarpıyordu. Christiaens ve ark'ları (8) trisiklik antidepresan, benzodiazepin ve nöroleptik alan bir hastada SSS depresyonu geliştiği ancak vital bulgular normal sınırdaki olduğunu belirtmektedir. Bu hasta da GKS 3/15 idi. Kan basıncı 120/60 mmHg ve kalp atımı dakikada 68 di. Bizim olgularımızın tümünde SSS depresyonu gelişmiş olup ve TA düşük olarak tespit edildi. Alprazolamı yüksek dozda alan iki hastamızda GKS 3/15 idi. Hastalarımızın birinde bradikardi, diğerinde ise taşikardi gelişti.

Jenkins ve ark (12) ları otopside en yüksek alprazolam konsantrasyonlu (kalp kan düzeyi 2.1 mg/L) benzodiazepinin miyokardiyal kontraktiliteyi azalttığı ve miyokardiyal kan akımını arttırdığı bilmektedir. Azaltılmış miyokardiyal fonksiyon hemodinamik durumları daha sonra dengeleyebilir (4). Christiaens ve ark' larının (8) rapor ettiği kombine ilaç entoksikasyonu hastanın EKG' sinde geniş QRS kompleksi ile birlikte sinüs ritmi mevcut idi. Hastada daha sonra ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gelişmişti. Hastanın arteriyal PH' sı bikarbonat infüzyonu ve hiperventilasyon ile birlikte 7.5 altına indirilmiş ve PaCO₂ 25-30 mmHg arasında korunmuştur. Bizim olgularımızın tümünde kardiyak etkilenme görüldü. İki olgumuzun EKG' inde T negatifliği olup asidozunda eşlik ettiği hastada (ABG: pH:7,31, pCO₂:54mmHg, pO₂:68mmHg, sO₂: 92,8%), ayrıca VPV mevcuttu. Diğer olgumuzda ise asistoli gelişti ve asidoz mevcuttu (ABG pH:7,21, pCO₂:66mmHg, pO₂:80mmHg, sO₂: 78%). Literatürdeki vakada görülen kardiyak etkiler kombine ilaç alımlarının etkisi (trisiklik antidepresan ve nöroleptik ilaç) sonucunda görülmektedir. Bizim hastalarımızda alprazolam haricinde başka ilaç alımı yoktu.

Mevcut çalışma da benzodiazepin reseptörlerin periperel tiplerinin benzodiazepin kardiyak etkilerini içerdiğini gösterilmiş, aynı zamanda Ro 05-4864'ün kardiyak etkilerinin flumazenil tarafından merkezi antagonizasyonu da onaylanmıştır (13). Aşırı sedasyon ve yüksek doz flumazenilin yan etkilerini 15-30 saniyeden daha uzun sürede 0.2 mg IV verilmesi ile ve duruma bağlı olarak her 60-30 saniyede 0.2-0.4 mg dan 1-3 mg total doz tersine çevrilebilir.(14). Bizim olgularımızın tümüne İV flumazelin yapıldı ve SSS depresyon etkileri dramatik bir şekilde geri döndü. Flumazelin sonrası T negatifliği ve VPV'lu olan hastalarımızın EKG değişiklikleri düzeldi. Asistoli gelişen hastamız etkili kardiopulmoner resussitasyon ve flumazelin sonrası kardiyak aritmisi normale döndü. Hastalarımızda ölüm olmadı ve hastalar şifa ile taburcu edildi.

Sonuç olarak; alprazolam terapötik dozların üzerinde alındığı zaman SSS belirtileri ve kardiyak etkilenmeler görülebilmektedir. Bu etkilenmenin ciddiyeti alınan doza, ilacın gastrointestinal sistemden emilme süresine, erken müdahalenin yapılıp yapılmamasına ve hastanın ilaca olan duyarlılığına bağlı olarak değişebilir. Erken gastrik lavaj ve flumazenil gibi benzodiazepin antagonistleri ile erken tedavi, ortaya çıkacak ciddi kardiyak yan etkilerden korunmak açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Schulz M, Schmoldt A, Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 500 drugs, Pharmazie 1997; 12: 895-910.
2. Kayaalp, S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 4th.edn. Ankara. Feryal Matbaası, 1989: 1798-1799.
3. Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, and Shalev AY. Treatment of recent traumasurvivors with benzodiazepines: a prospective study. J Clin Psychiatry 1996; 57: 390-394
4. Rossetti E, Fragasso G, Xuereb RG, Xuereb M, Margonato A, Chierchia SL. Antiischemic effects of intravenous diazepam in patients with coronary artery disease. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 24:55-58.
5. Guadreault P, Guay J, Thivierge RL, Verdy L. Benzodiazepine poisoning: Clinical and pharmacologic considerations and treatment. Drug Safety 1991; 6:297.
6. Bosse GM. Benzodiazepines. In: Tinthinalli J E, editors. Emergency medicine. 5th edn. New York. The McGraw-Hill Companies, 2000: 1096
7. Michaud K, Augsburg M, Giroud C, Mangin P. Fatal overdose of tramadol and alprazolam. Forensic Sci Int 1999; 105:185-189.
8. Christiaens F, Lessire H, Dellers I, Denis B, Vankeerberghen L, Verborgh C. Successful prolonged cardiopulmonary resuscitation after a combined intoxication with a tricyclic antidepressant, a benzodiazepine and a neuroleptic. Eur J Emerg Med 2000;7:229-236.



9. Tulen JH, Bussmana HB, Van steenis HG, Peplinkhuizen L, and Man in't Veld AJ. A novel tool to quantify physical activities: ambulatory accelerometry in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol.* 1997; 17: 202-207
10. van den Berg F, Tulen JH, Boomsma F, Noten JB, Moleman P, and Peplinkhuizen L. Effects of alprazolam and lorazepam on catecholaminergic and cardiovascular activity during dupine rest, mental load and orthostatic challenge. *Psychopharmacol. Berl* 1996; 128:21-30
11. McCormick SR., Nielsen J, and Jatlow PI. Alprazolam overdose: clinical findings and serum concentrations in two cases. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 247-248.
12. Jenkins AJ, Levine B, Locke JL, Smialek JE. A fatality due to alprazolam intoxication. *J Anal Toxicol.* 1997; 21: 218-220.
13. Leeuwijn RS, Zeegers A, van Hamme J, van Wilgenburg H. Modification of cardiac actions of RO 05-4864 by PK 11195 and flumazenil in the perfused rat heart. *Life Sci.* 1997; 61:1631-1642.
14. Richard AN, Douglas AR. Psychotropic medications. In: Tinthinalli J E, editors. *Emergency medicine.* 5th edn. New York: The McGraw-Hill Companies, 2000. 1921.

