

# ÇOK YÜKSEK DOZ AMİNEPTİNE KULLANIMI SAPTANAN ÜÇ OLGU NEDENİ İLE AMİNEPTİNE AŞIRI DOZU

Uz. Dr. Çetin ERSÜL\*

Doç. Dr. Arif VERİMLİ\*

## ÖZET

Yurdumuzda yaklaşık üç ay önce psikiyatri dünyasına sunulan Amineptine'i olağanüstü yüksek dozda kullanan (bugüne değin bildirilmiş olan en yüksek doz kullanımının çok üstündeki dozlarda) üç hasta nedeni ile bu ilacın toksik ve diğer yan etkileri ile ilgili güvenilirliği sınırlarının tahminlerin ötesinde bulunduğu saptanmış ve konuya ilişkin literatür gözden geçirilmiştir.

## GİRİŞ

Amineptine bir tristlik antidepresif ilaçtır. 7- Heptanoik asid'ten oluşan yan zinciri nedeniyle diğer trisiklik antidepresiflerden farklılık gösterir (13). serotonin ve noradrenalin üzerine etkisi yoktur. Dopamin geri alımını inhibe eder. Bu etkiyi selektif dopaminerjik nöronlarda açığa çıkan dopaminin geri alımını inhibe ederek yaptığı tabul edilir (2). Amineptine'in bu etkisi ilk defa 1977'de Offermeier ve arkadaşlarının in vitro çalışmalarında gösterilmiştir (3). Bu nedenle Amineptine biyokimyasal olarak yapılan sınıflandırmalarda Nomifensine, L- Dopa, DA-Antagonisteri bulunduğu Dopaminerjik Antidepresif Droglar arasında yer almaktadır (5). Amineptine, diğer trisiklik antidepresif ilaçlara göre çok daha fazla timoleptik ve uyarıcı etkiye sahiptir (5,14,15). Bu etkisinin Nialamid, Desipramine, Viloxazine ayarında olduğu kabul edilmektedir(5).

## OLGULAR

**1.OLGU:** C.T. 29 yaşında. Erkek. Saint Joseph Lisesi mezunu. Fransızca, İngilizce dillerini bilir. Fransa'da lokantacılık yapmış. İngiltere'de otelcilik okumuş, halen tanınmış bir restaurantın sahibi. 3 yıllık evli, çocuksuz, Survector'ü yaklaşık 7 ay süreyle kullanmış.

**İlacı başlama nedeni:** 3 kez düşük yapan ve çocuğ doğurması zor denilen eşinin tekrar hamile kalıp miadında ölü çocuk doğurması üzerine gittiği ruh doktorunun depresyon tanısı koyarak Survector önermesi ile ilaç kullanmaya başlamış. Doktorun ilaçlarını sabah öğle birer tane alması konusundaki uyarısına rağmen üzüntüsünün geçmesi, belki sıkıntılılarına iyi gelir düşüncesiyle iki adet de akşam almış. Bütün gece uyuyamamış, ancak kendisini zinde ve güçlü hissetmesi üzerine ilaç dozunu kendiliğinden arttırmış.

**İlacı yüksek dozda devam nedeni:** Birkaç gün içinde iştahının azalması, az yemekle doyması, zayıflamaya başlaması nedeniyle çocukluğundan beri

sorun yaptığı şişmanlıktan kurtulacağı düşüncesiyle daha yüksek miktarlara çıkmış.

Muayeneye geldiğinde 26 kg zayıfladığını söylüyordu (ilaç kullanmadan önceki kilosu 105, şimdiki ağırlığı 79kg). Elinde üç litrelik su şişesi taşıyordu. Çevresine zayıflamasını yaptığı "su rejimi" ile açıklıyordu. Ailesine de bunu inandırmıştı. Günde 6-7 litre su ya da 2-3 kasa soda içtiğini, o sıralar günde 100-200 tablet Survector aldığını iddia ediyordu.

.....Hiç gereği yokken işyerinin dekorasyonunu yenilettiği. Dükkanının arka tarafında 40 masalık kaçak inşaat başlatmıştı. Yüksek faizle para alıyor, 100 milyonlarca liralık akitler yaparak yeni işyerleri açıyordu. "Number one" olmak sevdiğiydi. Karşı çıkan amcası ve babasına öfkeleniyordu. Çünkü sadece o çalışıyordu. Gerçekten de sabahın 6'sından geceyarılarına kadar mesaiydi. "Nişadır sürülmüş gibi, ayakları gerisine degecek şekilde" koşturuyordu.

70 kişi beslemekteydi. Diğer ilgililer örümcek kafalı insanlardı ve sürekli olarak yeniliklere karşı çıkıyorlardı. Onu yolmak için planlar yapıyorlardı. Durmaksızın hesapları inceliyordu. Kuşkuları artmıştı...

**Psikiyatrik Muayene Bulguları:** Bilinç açık, yönelim tam taşifemik tarzda zaman zaman öfkeli tonda konuşuyor. Çağrışımlar süratlenmiş. Durmadan konuşuyor, ancak fikir firarları yok. Mizacı öforik ve yükselmiş. Düşünce alanında grandiyöz ve paranoid düşünceler, motor davranışta aktivite artışı gözlemlendi.

**Fizik bulgular:** Kilo kaybı, uykusuzluk, kabızlık, taşikardi, Polidipripoliüri, Taşikardi, T.A.'de hafif düşme.

**Laboratuvar bulgular:** Kan şekeri %82, üre %35 mg. Kreatinin %0.9 mg. ürik asit 6.5 mg, Eritrosit sayısı 4.4 milyon/mm<sup>3</sup>. Hb %89-14.3 g. Hematokrit % 45, lökosit sayısı 13000/mm<sup>3</sup>, çomak çekirdekli nötrofil %2, parçalı çekirdekli nötrofil %69, Eozinofil %5, lenfosit %23, monosit % 1, trombosit 280.000, timol bulanıklık 1.5 BÜ, çinkosülfat 2.7 BÜ, Kad-

\* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 5. Psikiyatri Birimi

miyum (-) Gama GT 21 İÜ, SGPT 10 İÜ, SGOT 20 İÜ, Alkalen fosfataz 126.7 İÜ/L. Direkt bilirubin % 0.35 mg. İndirekt bilirubin % 0.25 mg. İdrar tahlili normal EEG ve EKG incelemelerinde kayda değer patoloji saptanmadı.

**Tedavi:** Bir hastanede tetkik ve tedaviye alındı. İlaçları birden kesilince, titreme, kalp çarpıntısı, kan basıncında hafif yükselme, terleme, motor davranışta artma, uykusuzluk, uyarılma eşliğinin düşmesi, sıkıntı gibi belirtileri görüldü. Hasta yatışından 4 gün sonra hastaneden izinsiz ayrıldı. Yeniden Survector'a başladığı öğrenildi. İkna edilerek hospitalize edildi. Survector 10 gün çinde yavaş yavaş doz indirilerek yeniden kesildi. 15 günlük hastane tedavisinden sonra tamamen düzeldi. 5 aydan beri izlenen hasta halen 87 kg beden ağırlığını koruyarak ayakta tedavisini muntazam şekilde sürdürmekte ve iş yerini başarıyla yönetmektedir.

**2. OLGU: Y.O.39** Yaşında 18 yıllık evli. 2 kız çocuğu babası. İktisadi Ticari İlimler Akademisi mezunu. Halen bir supermarket sahibi ve yöneticisi.

**İlaça başlama nedeni:** Lisede okuyan büyük kızının bir gençle kaçıp 15-20 gün Anadolu'da dolaşıktan sonra izinsiz evlenmesi üzerine depresyona girmiş, doktoru da Survector önermiş. Daha sonra kızının kocası tarafından muhabbet tellallarına satıldığını duyunca kullandığı Survector'den 3 kutu daha alarak yaklaşık 70 tablet içmek suretiyle suisit girişiminde bulunmuş. Yakınları tarafından hastaneye getirildi. Sonra hasta görüldü. Mide lavajı yapılmış, gastrik sonda takılmış, monitöre bağlanmıştı. Acil personeli, hastanın bulantı ve epigastrik ağrıdan yakınarak hastaneye geldiğini, yüzünün kızarmış ve hafif terli, anksiyeteli olduğu, kan basıncında yükselme, takışardi, tremor saptandığını, bilinçde konfü bir durum tesbit etmediklerini ifade etmekteydiler. EKG'de hafif uzaması dışında bulgu yoktu. Frontal baş ağrısından şikayet ediyordu. Kan basıncı lavajdan 3 saat sonra normalin hafif altına düştü. EEG incelemesinde alfa ritminde amplitüt büyümesi. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit. Hb ve alkalen fosfataz seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiği görüldü (Lökosit 7600/mm<sup>3</sup>, Hb %91, alkalen fosfataz 146.3 İÜ). Eritrosit, nötrofil, Bazofil, Eozinofil, lenfosit, monosit, trombosit, kan şekeri, üre, ürit asit, SGOT, SGPT, gama GT total plazma proteini düzeyleri normal sınırları içinde mütalea edildi.

Semptomatik tedavi uygulaması ve 48 saat gözlem altında tutulan hasta salah halinde taburcu edildi.

**3 OLGU: Y.S. 35** yaşında. Erkek. Evli, 3 çocuklu. Eşi Alman. Önceleri eşyle birlikte sahibi buldukları bir turistik tesis işletiyorlarmış. Şimdi yalnız. Yüksek otelcilik mezunu. İngilizce, Almanca, Fransızca dillerini biliyor. Uzun yıllar Almanya ve İngilterede kalmış. 4 yıl önce alkolü bırakmış olan eski bir alkol bağımlısı. Yüksek doz Survector kullanmaya 3,5-4 ay devam etmiş.

**İlaça başlama nedeni:** Alkol kullandığı dönemlerde kendisini terk eden, alkol tedavisi göremesi

üzerine geri dönen eşi ile anlaşmazlığı sürüyormuş. Eşi kaprisli ve çekilmez bir kadıymış, ancak onu çok seviyormuş. Eşi döndükten sonra daha evvel bozulan işlerini düzene koyabilmek için bir yandan faizle borç para alıyor, bir yandan büyük paralarla kumar oynuyormuş. Borçlarını ödeyebilmek için sahibi bulunduğu bir arsayı büyük bir işhanı yaptırmaya kalkışmış. Vadesinde ödeyemediği senetler yüzünden alacaklıları sıkıştırılmaya başlamışlar. Bu kez daha yüksek faizlerle borç olarak senetlerini ödeme yolunu tutmuş, sonuçta çek-senet mafyasına teslim olarak 6-7 milyar değerindeki işhanını kaybetmiş, ardında karısı çocuklarını alarak ülkesine dönmüş. O sıralar uykusuzluk, intihar düşüncesi ve girişimi, hayattan zevk almamak, yemek reddi, izolasyon eğilimleri nedeniyle çevreden duyulmasını önlemek için ailesi tarafından dostları olan bir dahiliye uzmanına götürülmüş. Onun önerisiyle Survector kullanmaya başlamış. Terapötik dozlarda kullanımın 3. gününde 10-12 tane ilaç yutarak kimseye haber vermeden intihara kalkışmış. 4.-5. günlerden başlayarak günde ortalama 50-60 bazen de 70 tane Survector kullanmaya başlamış, yüksek miktarlarda ilaç alımından 10-15 gün sonra iştahsızlık ve kilo kaybı başlamış. 4 ayda 11 kg zayıflamış. Ağız kuruluğu, uykusuzluk, zaman zaman kabızlık, arasıra ışığa karşı hassasiyet belirmesine rağmen, neşesi ve çalışma temposu artmış. Moralini hiçbir şeyin bozamayacağı inancı, aldırmaçlık, bildiğini okumak, gücünü göstermek gibi düşüncesi ve davranışların "Eskiden sünepe, korkak ve başarısız" olan kendisine ilaç gibi geldiğini söylüyordu. Şişeler dolusu su içme ve sık sık tuvalete taşınmak dışında yakınması yoktu.

**Psikiyatrik muayene:** Bilinç açık, yönelim tam, konuşma tam hızanmış. Algı, bellek kusuru yok. Spontan dikkati artmış. Duygulanım labil, neşe tavrında bozulmuş. Çağrışımlar düzenli ve hızlı. Grandiyöz düşünceler mevcut. PMA artmış.

**Fizik bulgular:** Kilo kaybı, kabızlık, uykusuzluk, poliuri, polidipsi, ışığa karşı hassasiyet, nabızda hızlanma.

**Laboratuvar bulguları:** Kan şekeri %79 mg, kreatinin %0.95 mg, Ürit asit 7.3 mg, eritrosit 4.2 milyon/mm<sup>3</sup>, hb %79-13.9 g, hematokrit %41.3, lökosit 11.000/mm<sup>3</sup>, trombosit 270.000. KFT: Timol bulanıklık 1.4 BÜ, çinko sülfat 2.1 BÜ, Kadmiyum (-), GT-28 ug. SGPT 14 İÜ, SGOT 31 İÜ, alkalen fosfataz 125.3 İÜ/L. Diğer laboratuvar bulguları normal.

EEG yüksek amplitütlü alfalar görüldü. EKG'de bir patoloji yoktu.

**Tedavi:** Hasta bir hafta hospitalize edildi, Survector kesilerek semptomatik tedavi uygulandı. İştahı, uykusu düzeldi. Bol yemek yemeğe başladı. 10 gün içinde 10 kg şişmanladı. İki ay sonra normal ağırlığına ulaştı. Halen ayakta tedaviye devam eden hasta yeni bir evlilik hazırlığı içindedir.

## TARTIŞMA

Bu üç olguda, kanımızca, Amineptine yüksek doz kul-

## BULGULAR

**Tablo 1**

Fizik yan etkilere göre değerlendirme (Ş=şiddetli,O=orta, Y= yok)

1. olgu	2.olgu	3.olgu	Semptomlar
Ş	Y	Ş	Ağız kuruluğu
Ş	O	O	Aşırı hareketlilik
Ş	Y	Ş	Uykusuzluk
Ş	O	O	Taşikardi
Y	Y	O	Işığa hassasiyet
Ş	Y	O	Kabızlık
Ş	Y	Ş	Iştahsızlık
Ş	Y	O	Kilo kaybı
Ş	Y	O	Polidipsi-Poliuri
O	Ş	O	Tremor

Tablo : 2			
Hematolojik Deęerlendirme			
Hemoglobin	1. olgu	2. olgu	3. olgu
Hematokrit	% 45	%43	%41.3
Eritrosit	4.4 mil	4.5 mil	4.2 milyon
Lökosit	13. 000	7.600	11. 000
Trombosit	280. 000	240. 000	270. 000

**Tablo :3**  
Karacięer Fonksiyon Testleri

	1. olgu	2. olgu	3. olgu
SGOT	20 İÜ	58.8	31
SGPT	10	37.3	14
Gama GT	21	41	28
Alkalez fosfataz	126. 7	146. 3	125.3
Timol bulanıklık	1.5 BÜ	1.2 BÜ	1.4 BÜ
Çinko Sülfat	1.9	2.7	2.1
Kadmium	-	-	-

**Tablo: 4**  
Kan Biyokimyası

	1. olgu	2. olgu	3. olgu
Kreatinin	%0.90 mg	%0.95	%0.97
Üre	%35 mg	%27	%29
Ürit asit	6.5mg	-	6.7 mg
Kan şekeri	%82	%67	%79
Total protein	70.4	-	69.1

**Tablo: 5**  
Psikiyatrik Semptomlara Göre Deęerlendirme

	1. olgu	2. olgu	3. olgu
Anksiyete		++	+
Öfori	+++	-	++
Spontan dikkat	+++	-	++
Çağrışumlarda <	++	-	++
Grandiyöz fikir	+++	-	++
Depresyon	-	+	+
Paranoid fikir	++	+	+
Motor aktivite<	++	++	+

lanımında görülen önemli etkilerin bir bölümü psişik alandıydı: Anksiyete, insomnia, PMA artışı ve öfori. Böylece ilacın timoleptik ve uyarıcı etkisinin yüksek dozlarda daha da arttığı düşünülebilir (5, 14, 15, 18).

Kan biyokimyasında iki olguda oldukça yüksek lökosit, kreatinin ve ürik asit düzeyleri bulundu. Alkalen fosfataz üçünde de normal değerlerin üzerindeydi. Bir olguda direkt-indirekt bilirubin düzeyi yükselmişti. Suisit vak'asında ise transaminazları artmıştı.

Kardiyovasküler parametrelerin değerlendirilmesinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Şiddetli orta derecede olan taşikardi olguların ortak özelliği olarak dikkati çekti. Uzun süreli aşırı yüksek dozlarda (2000 mg'ın üstünde) Survector kullanımlarında dahi taşikardi dışında önemli bir elektrokardiografik değişiklik bildirilmemiştir (11). Uzun süreli kullananımlardan ayrı olarak suisit girişimi sırasında bir defada aşırı doz alımlarında toksik belirtilerin görülmediği çeşitli raporlarda yer almaktadır (4,10,17). 4000 mg'ın üstündeki dozlarda bile özellikle kardiyak toksisite saptanmadığı kaydedilmektedir (4,6,18). Uzun süreli kullanımda ortaya çıkan beden ağırlığı azalması ve polidipsi bir başka dikkate değer noktaydı (diabet insipitus araştırması negatif sonuç verdi).

İki olguda EEG incelenmede alfa amplitüt büyümesi ve bu durum aşırı doz ilaç alınımında sık görülen bir özellik olarak kabul edilmektedir (8). Yirmi tablet Survector'ü tek doz halinde alan bir olguda 15 saat sonra konvülfif hecme görüldüğü bildirilmiş (8,18) ise de aylarca izlenen olgularımızda herhangi bir epileptik atak tanımlanmamıştır. Literatürde fatal sonuçlanan vak'alarda stereotipi, motor aktivitede artma ve toksik doz kullanımını takip eden saatler içerisinde konvülsiyonların ortaya çıktığı kaydedilmekle birlikte (9) biz olgularımızda motor aktivite dışında ciddi bir belirtiri saptamadık.

Tedavi dozlarında aylarca tolerans gelişmediği öne sürülmekle birlikte (7,8,16) genellikle, trisiklik antidepressiflerin ortalamadan üzerindeki dozlarda en az iki ay kullanımdan sonra aniden kesilmelere halinde bir hafta içinde bazı ek belirtilerinin ortaya çıkabileceği kabul edilmektedir (12). Bu durum kolinerjik rebaut'a bağlanmaktadır. Bu nedenle ilaç dozunun birden azaltılması hallerinde dahi disfori ve yoğun anksiyete hatta depresyonu ortaya çıkması bu fenomenle açıklanmak istenir. Bu tür belirtilerin görülmesi muhtemelen post sinaptik denervasyon supersensitivitesiyle ilgilidir (12).

Amineptine'in yan etkilerinin azlığı bakımından güvenilir bir ilaç olduğu, terapötik kullanımda tedaviyi kesmeyi gerektiren vak'a sayısının % 1.5-5.2 olduğu bildirilmektedir (6). Yakınmala daha çok ilk ayda ortaya çıkan taşikardi, ağız kuruluğu, epigastrik ağrı, bulantı ve tremordur. Biz yüksek (aşırı) doz alımlarında bu belirtilere yeni semptomların eklenmediği gözledik.

Aşırı yüksek dozlarda kullanılan diğer antidepressiflerle kıyaslandığında Amineptine'in güvenilir oluşu dikkat çekmektedir. Sadece 3000 mg Bupropion ve 3000 mg dozda kullanılan Fluoxetine'e ilişkin önemli bir toksik etki meydana gelmediği bildirilmiştir (1). 300 mg'ın üzerinde Maprotilin kullanan hastaların %36'sında epileptik nöbet, 450 mg'da koma oluşturduğunu bildiren raporlar vardır. Yüksek dozlarda Mianserin, konvülsyon, kardiyak aritmi, komaya neden olabilir. Nomifesein'de ise ağız kuruluğu, taşikardi, tremor meydana gelir. Ölüm veya nöbet bildirilmemekle birlikte ciddi hipotansiyon ve koma meydana gelebilir. Çok yüksek dozlarda kullanılan diğer trisiklik antidepressiflerin önemli kardiovasküler komplikasyonlara, hatta ölümlere yol açabileceği hususu artık klasikleşmiştir (1,12).

## SONUÇ

Bu olgularda;

-Amineptine çok yüksek dozlarda genç orta yaşlı kişilerde yaşamsal işlevler açısından tehlike yaratmamıştır.

- Kalp kası üzerine toksik etkisi yoktur.

- İştahsızlık, aşırı hareketlilik ve beden ağırlığında azalmaya neden olmaktadır.

-Vijilansta artma, uykusuzluk yapmakta ve manik hecmeye benzer duygu-düşünce durumu yaratmaktadır.

Amineptine kötüye kullanımının diğer antidepressiflere oluşan alışkanlıktan farklı olduğu açıklayabilecek anlamlı bir veri saptamadık. Uzun süreli yüksek dozda kullanımının bizzat bu duruma neden olup olmadığını da ilerideki araştırmalar gösterecektir.

## KAYNAKLAR

- 1.) Blackwell, B.: Psychopharmacologie, page 1041-49. New York, 1987.
- 2.) Bonnet, J.J., Constantin, J.: GBR- 12783, a potent and selective inhibitor of dopamine uptake: Biochemical studies in vivo and ex vivo. J. Pharmacol.,121:199-209. 1986
- 3.) Ceci, A. et al.: Effect of long-term Amineptine treatment on preand postsynaptic mechanisms in rat-brain. Br. J. Pharmacol. 88,269-75. 1986.
- 4.) Conco, F., Garnier, R.: Intoxication aigue siecidaire par antidepressseurs tricycliques et antidepressseurs apparentes in: Depression et suicide. Pergamon press. p. 417-421, Paris, 1981.
- 5.) Deniker, P.: Psychopharmacologie. ellipses. p 208. Paris. 1987
- 6.) Ferreri, M., Colonna, L., Leger, L.M.: Amineptine in the treatment of depressive states and potential relapses. Synapse. 60:1-16. 1990.
- 7.) Kammerer, T. et al.: Amineptine and depressive symptoms. Cardiovascular and ophthalmological acceptability. Encephale. 7: 631-44. 1981
- 8.) Kamoun, A.: Psychologie Medicale, 11: 51-57. 1979
- 10.) Lachatre, G., et al.: Single dose pharmacokinetics of amineptine and of its main metabolite in healthy young adults. Clin. Pharmacol. 3,19-26,1989(1.) Lemoine, P., et al. : Double-blind trial of amineptine and clomipramine in the treatment of depression. Current Medical Research and opinion. 7(4): 234-40. 1981.
- 12.) Ludwig, A.: Principles of clinical psychiatry p: 554-71, London. 1986
- 13.) Malen, CE.: Structures chimique du Survector. Relations, Structureactivite. Psychol. Mer. 11:25-28, 1979.
- 14.) Mocaer, E. : Profil pharmacologique d'un antidepressseur dopaminergique L'amineptine. J. Psych. Biol. 9: 17-19, 1983.
- 15.) Poignant, J. C.: Pharmacologie du Survector. Psychol. Med. 1979: 29-48.
- 16.) Porot, M., et al.: Antidepressant activity of Amineptine. Therapie. 34: 733-42, 1979.
- 17.) Riche, C., et al.: Pharmacokinetics of amintine and its principal metabolite in elderly depressed patients after single and repeated administration. Paris, 1990.
- 18.) Vauterin, C., Bazot, M.: A double-blind controlled trial of Amineptine versus trimipramine in depression. Cur. Med. Res. Opin. 6: 101-6, 1979.