

KALSİYUM KANAL BLOKÖRÜ ve BETA BLOKÖRLERLE ZEHİRLENMELER

Dr. Metin YADİGAROĞLU

KALSİYUM KANAL BLOKÖRÜ ZEHİRLENMELERİ

Giriş

Kalsiyum kanal blokajı yapan ilaçlar klinikte hipertansiyon, anjina pectoris, kardiyak artimiler, migren, Reynould Hastalığı, özefageal spazm ve pulmoner hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Toksik dozda alımlarında mortalite ve morbiditesi yüksektir.

Farmakoloji

KKB'leri farmakolojik olarak Fenilalkilaminler (verapamil), Benzotiazepinler (diltiazem), Dihidropiridinler (amilodipin, nifedipin) olmak üzere üç ayrı sınıfa ayrılırlar. Bütün bu ilaçlar doza bağlı olarak vasküler düz kasları gevşetirler. Kalp kasılmasını azaltır ve pacemaker etkinliğini sınırlandırır. Bütün KKB ler içerisinde en potent olan ve ölüme en çok neden olan Verapamil'dir.

Dihidropiridinler etkilerini daha çok periferik vasküler yataktaki L-tipi Kalsiyum kanallarını bloke ederek göstermekteyken non-Dihidropiridin türevi olan (fenilalkilaminler, benzotiazepinler) ilaçlar kalp kasındaki L –tipi kalsiyum kanallarını bloke ederler. Dihidropiridinler standart tedavi dozunda kullanıldıklarında kalp üzerine etki göstermezler. Bu nedenle prinzmetal anji-

na, subaraknoidal kanama sonrası vazospazm veya hipertansiyon durumlarında kullanılırken, kardiyak iletimi yavaşlatmak ve aritmileri (atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, supraventriküler taşikardi gibi) önlemek için non-Dihidropiridinler kullanılmaktadır. Dihidropiridinler ile olan zehirlenmelerde bu nedenle daha çok görülen klinik tablo arteriyal vazodilatasyon ve buna bağlı gelişen refleks taşikardidir. Non-Dihidropiridinler ile olan zehirlenmelerde ise periferik vazodilatasyon, kardiyak inotropi azalması ve bradikardi görülür. Ama aşırı yüksek doz ilaç alımlarında bu farkın ortadan kalktığı da unutulmamalıdır.

KKB 'lerin büyük bir çoğunluğu plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve karaciğerde metabolize edilir. Yüksek dozlarda klirensleri azalır ve ilaçların yarı ömrü uzar. Yavaş salınımlı preparatlarda toksik etkilerin uzayacağı akılda tutulmalıdır.

Klinik

Zehirlenme kliniğinin temeli miyokard depresyonu ve periferik vazodilatasyona dayanmaktadır. Böylece en sık görülen anormal bulgu hipotansiyondur.

Klinik bulgularda alımın dozuna da bağlı olarak hipotansiyonun yanında sinüs bradikardisi (orta düzey dihidropiridin zehirlenmesinde refleks taşikardi görülebilir), değişen derecelerde atriyoventriküler (AV) blok ve hatta miyokardi-

Intravenöz kalsiyum hastalarda kardiyak kontraktiletiyi arttırmak için kullanılabilir. Hayvan modellerinde ve insan vaka çalışmalarında kan basıncını düzelttiği gösterilmiştir. Bu amaçla hastalara kalsiyum klorür (CaCl) 10 ml %10 luk solüsyondan 1 gram (çocuklarda 15 mg/kg veya 0,15 ml/kg %10 luk solüsyondan) en az 5 dakika içinde ve ekstrasvasyonu doku nekrozu yapabileceği için santral venöz yoldan verilmelidir. Kalsiyum Glukonat için ise bu dozun 3 katı kadar verilir. Kalsiyum tedavisinin etkisi geçicidir. Bu nedenle her 10-20 dakikada bir tekrarlanabilir ya da sürekli infüzyon (2-6 gr/saat CaCl/ çocuklarda 10-40 mg/kg/saat) yapılabilir. Her 1-2 saatte bir serum kalsiyum seviyesine ve olası EKG değişikliklerine bakılmalıdır.

Intravenöz Glukagon daha çok beta blokör zehirlenmesinde fayda sağlasa da glukagon tedavisi sonrası hemodinamik açıdan iyileşme sağlanan KKB zehirlenmeli olgular gösterilmiştir. Başlangıç dozu 3-10 mg intravenöz bolus (çocuklarda 0,03-0,05 mg /kg), 15 dakika içerisinde hemodinamik iyileşme sağlanmışsa 1-5 mg/kg/saat (çocuklarda 0,02-0,07 mmg/kg/saat) infüzyon dozuna geçilir. Şiddetli bulantı ve kusma yaptığından proflaktik olarak hastalara antiemetik verilmeli ve havayolu güvenliği sağlanmalıdır.

Vazopressörler KKB zehirlenmesinde Norepinefrin ilk tercih edilecek ajandır. 0,1 mcg/kg/dak hızında başlanır ve ortalama arteriyel basınç > 65 mmHg olana kadar ya da perfüzyon bulguları düzeline kadar doz titre edilir. Yanıt yoksa Dopamin ve Epinefrin de ikincil ilaçlar olarak tedaviye eklenebilir.

Yüksek doz insülin tedavisinin (hiperinsülinemi-öglisemi tedavisi) amacı kalp kası için enerji sağlamak ve kontraktiletiyi arttırmaktır. Vazopressör tedaviye yanıt olmadığı KKB zehirlenmesinde endikedir. İnsülin tedavisine yanıt 15-30 dakika içinde gerçekleşir. Hipoglisemi ve hipopotasemi gelişebileceği unutulmamalıdır. İnsülin 1 Ü/kg/saat bolus olarak başlanır. 0,5 Ü/kg/saat sürekli infüzyon yapılır. Maksimum doz 2 Ü/kg/saat ' dur. Serum glukozu < 150 mg /dl olan hastalar için 50 ml % 50 Dekstroz intravenöz olarak verilir. Çocuklarda dekstroz dozu 0,25gr/kg (2,5 ml/kg % 10 dekstroz) şeklindedir. Potasyum < 3 mEq/ L ise, 20 mEq potasyum replasmanı yapılır.

Intravenöz lipit emülsiyon tedavisi ile lipofilik ilaçların etkisizleştirilmesi ve kalp kası için hazır enerji kaynağı elde edilmesi amaçlanmıştır. Tedavi dozu %20 intralipit solüsyondan 1,5 ml/kg bolus 2-3 dakika içinde; takibinde 0,25 ml/kg/dakika infüzyon 30-60 dakika süreyle verilmesi şeklindedir. Kardiyak arrest durumunda ise bolus doz 3-5 dakikada bir toplamda 3 kez olacak şekilde tekrarlanabilir. Yan etkiler içerisinde hipertrigliseridemi, yağ embolisi, enfeksiyon ve hipersensitivite reaksiyonları unutulmamalıdır. Kan biyokimyasında da değişiklikler meydana getirir. Glukoz, magnezyum, kreatinin ve lipit değerleri ölçülemez. Potasyum ve troponin I değerlerini etkilemez.

Atropin de dâhil olmak üzere bütün bu tedavilere yanıtız hastalarda transkütanöz veya transvenöz pacemaker uygulanabilir. Ritim yakalama (capture) sağlanırsa hastalar hemodinamik olarak düzelebilir.

KKB ler geniş dağılım hacimine sahip olduklarından hemodiyalizden fayda görmezler. Ancak plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için plazmaferezden fayda görebilmektedirler. Ekstrakorporeal membrane oksijenasyon (ECMO) bir diğer seçenek olarak görülmektedir.

Takip ve Taburculuk

Normal salınımlı tablet almış ve asemptomatik olan hastalar 6 saat gözlemlendikten sonra taburcu edilebilir. Geç salınımlı tablet almış asemptomatik hastalar 24 saat boyunca monitörize edilmelidir. Tüm semptomatik hastalar yoğun bakımda takip edilmelidir.

Kaynaklar

Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. Am J Med 2004; 116: 35.

Grunbaum AM, Gilfix BM, Gosselin S, Blank DW. Analytical interferences resulting from intravenous lipid emulsion. Clin Toxicol (Phila) 2012; 50: 812.

Grunbaum AM, Gilfix BM, Hoffman RS, et al. Review of the effect of intravenous lipid emulsion on laboratory analyses. Clin Toxicol (Phila) 2016; 54: 92.

Gueret G, Pennec JP, Arvieux CC. Hemodynamic effects of intralipid after verapamil intoxication may be due to a direct effect of fatty acids on myocardial calcium channels. Acad Emerg Med 2007; 14: 761.

Hofer CA, Smith JK, Tenholder MF. Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. Am J Med 1993; 95: 431.

Levine M, Boyer EW, Pozner CN, et al. Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem

or verapamil. *Crit Care Med* 2007; 35: 2071.

McAllister RG Jr, Hamann SR, Blouin RA. Pharmacokinetics of calcium-entry blockers. *Am J Cardiol* 1985; 55: 30.

Proano L, Chiang WK, Wang RY. Calcium channel blocker overdose. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 444.

Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* 2003; 26: 65.

Sim MT, Stevenson FT. A fatal case of iatrogenic hypercalcemia after calcium channel blocker overdose. *J Med Toxicol* 2008; 4: 25.

Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, et al. 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.

Sporer KA, Khayam-Bashi H. Acetaminophen and salicylate serum levels in patients with suicidal ingestion or altered mental status. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 443.

Spurlock BW, Virani NA, Henry CA. Verapamil overdose. *West J Med* 1991; 154:208.

St-Onge M, Dubé PA, Gosselin S, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52: 926

Thanacoody R, Caravati EM, Troutman B, et al. Position paper update: whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53: 5.

Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009; 80: 591.

di bir şekilde çekilmeli ve intavenöz damar yolu açılmalıdır. Bilinç değişikliği olan hastalarda parmak ucu kan şekeri ölçülmelidir.

Hasta ilaç alımının ilk iki saati içerisinde başvurduysa asemptomatik de olsa , şayet kontendikasyon yoksa, 1 gr/kg aktif kömür oral yoldan verilmelidir.

Hastada semptomatik bradikardi ya da bradidisritmi varlığında erişkinlerde 0,5 mg intravenöz, çocuklarda 0,02 mg/kg intravenöz verilmeli ve izotonik kristalloidal sıvı resüstasyonu yapılmalıdır.

Klinik olarak düzelme sağlanamayan (hemodinamik olarak insatbil seyreden) ve/veya serum potasyum seviyesi 5-5,5 mEq/L olan akut dijital zehirlenmelerinde Fab antikorları endikedir. Fab antikor verilmesi için olan endikasyonlar aşağıda listelenmiştir.

1. Hemodinamik olarak stabil olamayan hastalar
2. Hiperpotasemi (> 5-5,5 mEq/L)
3. Endorgan hasarı (böbrek yetmezliği, bilinç değişikliği)
4. Zehirlenmenin herhangi bir anında ölçülen digoksin seviyesinin >15 ng/ml olması
5. Oral alımdan 6 saat sonra ölçülen digoksin seviyesinin >10 ng/ml olması
6. Yetişkinler için 10 mg, çocuklar için 4 mg' dan fazla ya da 0,2 mg/kg 'dan fazla olan alımlar varsa, Fab antikoru dijital zehirlenmesi olan hastalarda endikedir.

Dijital alım miktarının bilinmediği durumlarda ampirik tedaviye 10 şişe erişkin ve 5 şişe çocuk için başlanır. Bir şişe Fab antikoru yaklaşık olarak 0,5 mg digoksin bağlar.

Eğer alınan digoksin miktarı hesaplanabilirse; verilmesi gereken antidot miktarı da digoksinin biyoyararlanımı %80 olarak düşünülüp hesaplanır (Uygulanacak antikor vial sayısı = Serum Digoksin Kons.(ng/ml)XVücut Ağırlığı (kg)/100). Hesaplanan miktar genellikle 20-30 dakika içinde intravenöz olarak verilir. Şayet hasta bu dönem içerisinde kardiyak arrest olduysa hesaplanan veya önerilen antidot intavenöz bolus olarak verilebilir ve kardiyopulmoner resüstasyon (CPR) süresi normalden en az yarım saat daha uzatılır.

Kolestramin, enterohepatik resirkülasyonu kestiği için dijital intoksikasyonu ve böbrek yet-

mezlikli hastalarda Fab antikorunun olmadığı durumlarda 4 gram oral 2x1 dozunda endikedir.

Hiperpotasemi durumunda insülin-dekstroz uygulaması yapılmalıdır.

Eksrtakorporeal uzaklaştırma: digoksinin geniş dağılım hacmi ve moleküler ağırlığının fazla olması nedeniyle ne hemoperfüzyon ne de hemodiyaliz dijital zehirlenmesinde yararlı bulunmamaktadır.

Takip

Bütün hastalar olası kardiyak problemler açısından monitörüze takip edilmelidir. Anstabil kardiyak ritim bozukluğu olanlar, başka bir kalp hastalığı olanlar ve majör komorbit hastalığı olanlar yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Hastalar asemptomatik dahi olsa 12 saat kadar gözlemlenmelidirler.

Tedaviden sonra ya da takibinin sonunda serum digoksin seviyesi 2 ng/ml den düşükse veya 12 saatlik gözlem sonunda asemptomatik kalan veya kardiyak ritminde akut patolojik bulgu saptanmayan hastalar taburcu edilebilir. İntihar amaçlı ilaç alımlarının psikiyatri ile konsülte edilmesi gereklidir.

Kaynaklar

- Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 595.
- Boyd R, Ghosh A. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Glucagon for the treatment of symptomatic beta blocker overdose. *Emerg Med J* 2003; 20: 266.
- Burns MJ, Linden CH. Insulin for beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 711.
- DeLima LG, Kharasch ED, Butler S. Successful pharmacologic treatment of massive atenolol overdose: sequential hemodynamics and plasma atenolol concentrations. *Anesthesiology* 1995; 83: 204.
- Doepker B, Healy W, Cortez E, Adkins EJ. High-dose insulin and intravenous lipid emulsion therapy for cardiogenic shock induced by intentional calcium-channel blocker and Beta-blocker overdose: a case series. *J Emerg Med* 2014; 46: 486.
- Johnson NJ, Gaieski DF, Allen SR, Perrone J, DeRoos F: A review of emergency cardiopulmonary bypass for severe poisoning by cardiotoxic drugs. *J Med Toxicol* 9: 54, 2013.
- Jovic-Stosic J, Gligic B, Putic V, et al. Severe propranolol and ethanol overdose with wide complex tachycardia treated with intravenous lipid emulsion: a case report. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 426.
- Kerns W 2nd, Schroeder D, Williams C, et al. Insulin improves survival in a canine model of acute beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 748.
- Kulling P, Eleborg L, Persson H. Beta-adrenoceptor blocker

intoxication: epidemiological data. Prenalterol as an alternative in the treatment of cardiac dysfunction. *Hum Toxicol* 1983; 2: 175.

Love JN, Howell JM, Litovitz TL, Klein-Schwartz W. Acute beta blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 275.

Love JN, Litovitz TL, Howell JM, Clancy C. Characterization of fatal beta blocker ingestion: a review of the American Association of Poison Control Centers data from 1985 to 1995. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:353.

Love JN, Hanfling D, Howell JM. Hemodynamic effects of calcium chloride in a canine model of acute propranolol intoxication. *Ann Emerg Med* 1996; 28: 1.

Love JN, Enlow B, Howell JM, et al. Electrocardiographic changes associated with beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 603.

Neuvonen PJ, Elonen E, Vuorenmaa T, Laakso M. Prolonged Q-T interval and severe tachyarrhythmias, common features of sotalol intoxication. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 85.

Page C, Hacket LP, Isbister GK. The use of high-dose insulin-glucose euglycemia in beta-blocker overdose: a case report. *J Med Toxicol* 2009; 5: 139.

Reith DM, Dawson AH, Epid D, et al. Relative toxicity of beta blockers in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34: 273.

Samuels TL, Uncles DR, Willers JW, et al. Logging the potential for intravenous lipid emulsion in propranolol and other lipophilic drug overdoses. *Anaesthesia* 2011; 66: 221.

Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, et al. Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 227.

Eichhorn EJ, Gheorghide M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 251.

Brubacher JR, Lachmanen D, Ravikumar PR, Hoffman RS. Efficacy of digoxin specific Fab fragments (Digibind) in the treatment of toad venom poisoning. *Toxicon* 1999; 37: 931.

Ma G, Brady WJ, Pollack M, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. *J Emerg Med* 2001; 20: 145.

Ribner HS, Plucinski DA, Hsieh AM, et al. Acute effects of digoxin on total systemic vascular resistance in congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy: a hemodynamic-hormonal study. *Am J Cardiol* 1985; 56: 896.

Lip GY, Metcalfe MJ, Dunn FG. Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. *Postgrad Med J* 1993; 69: 337.

Li-Saw-Hee FL, Lip GY. Digoxin revisited. *QJM* 1998; 91: 259.

Bhatia SJ. Digitalis toxicity--turning over a new leaf? *West J Med* 1986; 145: 74.

Bayer MJ. Recognition and management of digitalis intoxication: implications for emergency medicine. *Am J Emerg Med* 1991; 9: 29.

Smith TW. New advances in the assessment and treatment of digitalis toxicity. *J Clin Pharmacol* 1985; 25: 522.

Sonnenblick M, Abraham AS, Meshulam Z, Eylath U. Correlation between manifestations of digoxin toxicity and serum digoxin, calcium, potassium, and magnesium concentrations and arterial pH. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286:1089.

Dasgupta A. Endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances: impact on therapeutic drug monitoring of digoxin. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:132.

DigiFab package insert. Savage Laboratories. Melville, NY 2004.

Warren SE, Fanestil DD. Digoxin overdose. Limitations of hemoperfusion-hemodialysis treatment. *JAMA* 1979; 242:2100.

Slattery JT, Koup JR. Haemoperfusion in the management of digoxin toxicity: is it warranted? *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 395.

Mowry JB, Burdman EA, Anseeuw K, et al. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54: 103.