

KALSIYUM KANAL BLOKÖRLERİ ZEHİRLENMELERİ

Abdurrahman YILMAZ¹

Giriş

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB'ler) hipertansiyon, anjina pektoris, kardiyak aritmiler ve diğer bozuklukların tedavisinde kullanılır. Bu ilaçların hem hızlı salımlı hem de kontrollü salımlı preparatları mevcuttur(1). Bu ajanların potansiyel toksisitesi önemlidir ve hastalar tarafından çoğu zaman yeterince dikkat edilmemektedir. Örnek olarak, kasıtlı veya kasıtsız aşırı dozdan kaynaklanan 9500'den fazla KKB zehirlenmesi vakası, 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki zehir danışma merkezlerine bildirilmiştir (2). Tüm kardiyovasküler ilaç maruziyetlerinin sadece yüzde 16'sı KKB'lere bağlı olmasına rağmen, bu sınıf ölümlerde yüzde 38'ini oluştuyordu (2).

Patofizyoloji

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB'ler), baskın fizyolojik etkilerine göre: tercihen L-tipi kalsiyum kanallarını bloke eden dihidropiridinler; ve miyokarddaki L-tipi kalsiyum kanallarını seçici olarak bloke eden verapamil ve diltiazem gibi dihidropiridin olmayanlar gibi iki ana kategoriye ayrılabilir (1,3). L tipi kalsiyum kanalları, miyokardiyal kontraktile ve vasküler düz kas kontraktilesinden sorumludur; aynı zamanda iletken ve kalp pili hücrelerini de etkilerler. Dihidropiridinler (nifedipin, amlodipin, felodipin, nikardipin, nisoldipin, isradipin ve lakidipin dahil), standart dozlarda kardiyak kontraktile veya iletim üzerinde çok az negatif etkiye sahip olan güçlü vazodilatörlerdir. Aksine, verapamil ve

¹ Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman YILMAZ, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD. Abdurrahman.dr@gmail.com

Belirtiler ilk 6 saatte ortaya çıkabileceği gibi yavaş salınımlı tabletler nedeniyle 18 saate kadar uzayabilir. Tedavi semptomların ciddiyetine göre değişir ve muhtemelen mide yıkama dahil olmak üzere gastrointestinal dekontaminasyonu ve intravenöz (IV) kalsiyum, glukagon, katekolamin ve yüksek doz insülin tedavisini içerebilir. Intralipid tedavisi, standart tıbbi tedavilere dirençli kritik hastalarda, hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalarda yararlı olabilir. Transvenöz bir kalp pili, intraaortik balon pompası ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, ciddi şekilde zehirlenmiş olanlar için tedavi seçenekleridir. Hemen salınan bir KKB'yi yutan veya yuttuğunu iddia eden, ancak altı ila sekiz saat sonra asemptomatik kalan bir hasta tıbbi olarak temizlenmiş kabul edilebilir. KKB preparatı sürekli veya uzun süreli salınımlı bir preparatsa, 24 saat boyunca kabul ve kardiyak izleme garanti edilir. Semptomatik hastada, hasta kan basıncını korumak için herhangi bir farmakolojik yardıma ihtiyaç duymayana kadar sürekli hemodinamik izleme gereklidir. Birden fazla ajan kullanılıyorsa, tedaviye kılavuzluk etmek için pulmoner arter kateteriyle invaziv izleme kuvvetle düşünülmelidir. Kasıtlı bir aşırı doz biliniyorsa veya şüpheleniliyorsa, psikiyatrik değerlendirme gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med* 2004; 116:35.
2. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2003; 21:353.
3. Katz AM. Cardiac ion channels. *N Engl J Med* 1993; 328:1244.
4. Hofer CA, Smith JK, Tenholder MF. Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. *Am J Med* 1993; 95:431.
5. McAllister RG Jr, Hamann SR, Blouin RA. Pharmacokinetics of calcium-entry blockers. *Am J Cardiol* 1985; 55:30B.
6. Lindeman E, Ålebring J, Johansson A, et al. The unknown known: non-cardiogenic pulmonary edema in amlodipine poisoning, a cohort study. *Clin Toxicol (Phila)* 2020; 58:1042.
7. 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.
8. Spurlock BW, Virani NA, Henry CA. Verapamil overdose. *West J Med* 1991; 154:208.
9. 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.

10. St-Onge M, Dubé PA, Gosselin S, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52:926.
11. Ashraf M, Chaudhary K, Nelson J, Thompson W. Massive overdose of sustained-release verapamil: a case report and review of literature. *Am J Med Sci* 1995; 310:258.
12. Thompson AM, Robins JB, Prescott LF. Changes in cardiorespiratory function during gastric lavage for drug overdose. *Hum Toxicol* 1987; 6:215.
13. 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.
14. Tenenbein M. Position statement: whole bowel irrigation. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:753.
15. Tenenbein M, Cohen S, Sitar DS. Whole bowel irrigation as a decontamination procedure after acute drug overdose. *Arch Intern Med* 1987; 147:905.
16. Proano L, Chiang WK, Wang RY. Calcium channel blocker overdose. *Am J Emerg Med* 1995; 13:444.
17. Kerns W 2nd, Kline J, Ford MD. Beta-blocker and calcium channel blocker toxicity. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12:365.
18. Isbister GK. Delayed asystolic cardiac arrest after diltiazem overdose; resuscitation with high dose intravenous calcium. *Emerg Med J* 2002; 19:355.
19. Lam YM, Tse HF, Lau CP. Continuous calcium chloride infusion for massive nifedipine overdose. *Chest* 2001; 119:1280.
20. DeRoos F. Calcium channel blockers. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8th, McGraw-Hill, New York 2006.
21. Sim MT, Stevenson FT. A fatal case of iatrogenic hypercalcemia after calcium channel blocker overdose. *J Med Toxicol* 2008; 4:25.
22. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41:595.
23. Mahr NC, Valdes A, Lamas G. Use of glucagon for acute intravenous diltiazem toxicity. *Am J Cardiol* 1997; 79:1570.
24. Walter FG, Frye G, Mullen JT, et al. Amelioration of nifedipine poisoning associated with glucagon therapy. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1234.
25. Doyon S, Roberts JR. The use of glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1229.
26. Levine M, Curry SC, Padilla-Jones A, Ruha AM. Critical care management of verapamil and diltiazem overdose with a focus on vasopressors: a 25-year experience at a single center. *Ann Emerg Med* 2013; 62:252.
27. Kline JA, Tomaszewski CA, Schroeder JD, Raymond RM. Insulin is a superior antidote for cardiovascular toxicity induced by verapamil in the anesthetized canine. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267:744.
28. Boyer EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med* 2001; 344:1721.

29. Greene SL, Gawarammana I, Wood DM, et al. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2007; 33:2019.
30. Patel NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: a review. *Am J Crit Care* 2007; 16:498.
31. Kline JA, Leonova E, Raymond RM. Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine. *Crit Care Med* 1995; 23:1251.
32. Kline JA, Raymond RM, Schroeder JD, Watts JA. The diabetogenic effects of acute verapamil poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 145:357.
33. Bechtel LK, Haverstick DM, Holstege CP. Verapamil toxicity dysregulates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Acad Emerg Med* 2008; 15:368.
34. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, et al. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48:1.
35. Levine M, Hoffman RS, Lavergne V, et al. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54:194.
36. Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning(). *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54:899.
37. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009; 80:591.
38. 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.
39. 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.
40. Bologna C, Lionte C, Coman A, Sorodoc L. Lipid emulsion therapy in cardiodepressive syndrome after diltiazem overdose--case report. *Am J Emerg Med* 2013; 31:1154.e3.
41. 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.
42. Durward A, Guerguerian AM, Lefebvre M, Shemie SD. Massive diltiazem overdose treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:372.
43. Babatasi G, Massetti M, Verrier V, et al. [Severe intoxication with cardiotoxic drugs: value of emergency percutaneous cardiocirculatory assistance]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001; 94:1386.

44. Vignesh C, Kumar M, Venkataraman R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Drug Overdose: A Clinical Case Series. *Indian J Crit Care Med* 2018; 22:111.
45. 2021 UpToDate®, Calcium channel blocker poisoning.