



Diltiazem intoksikasyonu: Bir olgu sunumu

Hacer Şebnem Türk, Tolga Totoz, Surhan Çınar, İdil İdi, Sibel Oba

ÖZET:

Diltiazem intoksikasyonu: Bir olgu sunumu

Kalsiyum kanal blokerleri hipertansiyon, anjina pektoris, koroner arter spazmı ve supraventriküler aritmilerin tedavisi için sıkça kullanılırlar. Yavaş salınımlı ve uzun yarılanma ömürleri nedeniyle, yüksek dozlarda kullanımına bağlı oluşan toksikasyonları diğer kardiyovasküler ilaçlardan daha ölümcüldür. Bu olgu sunumunda kalsiyum kanal blokerlerinden biri olan diltiazem intoksikasyonunda karşılaşılabilecek klinik bulgu, belirti ve çözümlerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kalsiyum kanal blokerleri, toksisite

ABSTRACT:

Diltiazem over dose: case report

Calcium channel blockers are commonly used in the treatment of hypertension, angina pectoris, coronary artery spasm and supraventricular arrhythmia. Because of sustained release and long half life, the toxication which is due to high dose usage is more fatal than other cardiovascular drugs. In this study, it is aimed to check out the clinical signs, symptoms and their solutions which can be encountered in toxication of diltiazem which is one of the calcium channel blockers.

Key words: Ca channel blockers, toxicity

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2010;44;41-44

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr. Tolga Totoz, Şişli Etfal Eğitim Araştırma
Hastanesi, 1. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği,
İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-543-763-6690

E-posta / E-mail: tolgatotoz@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
12 Şubat 2010 / February 12, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance:
8 Mart 2010 / March 8, 2010

GİRİŞ

Kalsiyum kanal blokerleri(KKB) hipertansiyon, anjina pektoris, koroner arter spazmı ve supraventriküler aritmilerin tedavisi için sıkça kullanılırlar. Yavaş salınımlı olmaları ve uzun yarılanma ömürleri nedeniyle, yüksek dozlarda kullanımına bağlı oluşan toksikasyonları diğer kardiyovasküler ilaçlardan daha ölümcüldür.

Hücre içi kalsiyum (Ca), düz kas ve kalp kasının kasılması ile sino-atrial hücrelerde uyarı oluşumu için gereklidir. Terapötik konsantrasyonlarda KKB, L tipi Ca kanalının alfa alt tipine bağlanarak Ca kanalını kapatır ve depolarizasyon sırasında Ca girişini azaltır. Çok yüksek konsantrasyonlarda kanallar bloke olur ve L tipi kanallardan Ca girişi tamamen engellenir.

KKB zehirlenmesinde klinikte baş dönmesinden komaya kadar geniş mental durum, fizik muayenede hipotansiyon, şiddetli durumlarda sinüs bradikardisi, 2.- 3. derece kalp bloğu, sinüs arresti ve asistol ile metabolik olarak laktik asidoz ve hiperglisemi görülür.

2002 yılında yapılan bir araştırmada, KKB alımı sonrası, 9585 olgu, zehirlenme ön tanısıyla, Amerikan Zehirlenme Kontrol Merkezine konsulte edilmiş, 4919'u (%51) yine aynı ön tanıyla yoğun bakım ünitelerinde değerlendirilmiştir. 1559'unda (%16) major ve orta dereceli toksisite bulguları saptanmış olup, bunların takiplerinde 68 olgu (%4) ölmüştür. Bu oran kardiyovasküler ilaçların toksikasyonuna bağlı ölüm istatistiklerine göre yüksektir.

Bu çalışmada bir olgumuz nedeniyle KKB intoksikasyonlarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

48 yaşında erkek olgu şuur kaybı, solunum sıkıntısı ve morarma şikayetleri ile yakınları tarafından acil dahiliye servisine getirilmiş. Mevcut kliniği nedeniyle reanimasyon konsültasyonu istenen olgunun yakınlarından alınan anamnezde, evde şuuru kapalı ve morarmış vaziyette bulunduğu ve hemen hastaneye getirildiği öğrenildi. Özgeçmişinde bir yıl önce major

depresyon tanısı konduğu, ancak hastanın herhangi bir antidepresan ajan kullanmadığı ve yüksek tansiyon nedeniyle uzun süreli düzensiz ilaç kullandığı bilgisi alındı. Ayrıca üç ay önce intihar amaçlı ilaç alımı nedeniyle başka bir merkezde koroner yoğun bakım ünitesinde tedavi gördüğü öğrenildi.

Yapılan fizik muayenede genel durumu kötü, şuuru kapalı, sözlü uyarana yanıt yok ve ağrılı uyarana zayıf fleksör yanıt mevcuttu. Gözler spontan açık, pupiller midriatik, ışık refleksi +/+ ve periferik siyanozu mevcuttu. Spontan solunum mevcut ancak yüzeysel ve iç çekme tarzındaydı. Dinlemekle solunum sesleri bilateral azalmıştı. Kalp tepe atımı (KTA): 35-40 atım/dk ve aritmik, tansiyon arteryel (TA): 65/30 mmHg, S1-S2 normal, ek ses ve üfürüm yoktu. Ancak kalp sesleri derinden geliyordu.

Olgu 8,5 no.lu entübasyon tüpüyle ora-trakeal entübe edildi ve ambuyla solunum desteği sağlandı. Elektrokardiyografi(EKG), noninvaziv TA ile monitörizasyon sağlandı. Damar yolu açılarak kristaloid sıvı resüsitasyonuna başlandı. 3 mg. atropin IV yapıldı. 20 µ/kg/dk dozunda dopamin infüzyonu başlandı. Yakın hemodinami, bilinç, solunum takibi ve tedavisinin devamı amacıyla Yoğun Bakım Ünitesine alındı. Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon-basınç destek (SIMV-PS) modunda mekanik ventilasyon desteğine başlandı. EKG, invaziv TA ve Periferik satürasyon(SPO2) ile monitörizasyon uygulandı. KTA 52 atım/dk, TA 81/33 mmHg idi. Nazogastrik sonda takılarak mide lavajı uygulandı. Mevcut klinik tablosu ve özgeçmişindeki ilaç intoksikasyonu göz önüne alınarak yeni bir ilaç intoksikasyonu olabileceği düşünülerek 1 g/kg aktif kömür verildi. İdrar takibi amacıyla foley sonda takıldı.Yeterli idrar çıkışının olmadığı gözlemlendi.

Laboratuvar verilerinde patolojik olarak; kan şekeri: 269mg/dL, K: 3.0 mmol/L, Ca: 8.3 mg/dL, kreatinin: 1.7 mg/dL idi. Arter kan gazı analizinde pH: 7.33, pO2: 80.4 mmHg, pCO2: 23 mmHg, HCO3: 12 mmol/L, BE: -11,8 mmol/L, sPO2: %95 olması üzerine metabolik asidoz düşünüldü. Hidrasyonu ve dopamin infüzyonu devam eden olguya 1 ünite/saatten insülin infüzyonu uygulamasına başlandı. Koagülasyon değerleri normal sınırlarda olan olguya santral venöz basınç (CVP) takibi amacı ile sağ subklavyen ven kateterizasyonu uygulandı..

Olgunun yakını tarafından, üç ay önceki intihar amaçlı ilaç alımı sonrasında takip ve tedavi edildiği koroner yoğun bakım ünitesinden verilen epikriz formu ve evde bulunan boş Diltiazem 60 mg tablete (tb) ait boş ilaç kutuları getirildi. Epikrizinden önceki intoksikasyona neden olan ilacın 130 adet Diltiazem 60 mg tb. olduğu ve buna bağlı hipotansiyon, bradikardi, AV tam blok ile anüri nedeniyle üç gün yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilip salıh ile taburcu olduğu öğrenildi.

Bilgiler ışığında Diltiazem intoksikasyonuna yönelik 10 mg/kg CaCl2 15 dakika arayla iki kez bolus olarak uygulandı ve 30 mg/kg/saatten dozu ile CaCl2 infüzyonuna başlandı. İnsülin infüzyonu sırasında ölçülen kan şekerinin 69 mg/dL olması üzerine infüzyon durduruldu. Ayrıca dopamin ve CaCl2 infüzyonuna rağmen hipotansiyonu ve bradikardisi devam eden olguya 10 mg. glukagon IV uygulandı. CaCl2 infüzyonu ve glukagon uygulaması sonrası, ortalama arter basıncı (OAB) 55-60 mmHg ve KTA 50-55 atım/dk olarak tespit edildi. İki saat sonra alınan kan Ca düzeyinin 15,4 mg/L bulunması üzerine CaCl2 infüzyonu durduruldu.

Takibinin 2. gününde inotropik destekle, OAB ve KTA stabil seyreden olgunun çekilen EKG'sinde V3-V4-V5 derivasyonlarında ST elevasyonu tespit edildi. Yapılan biyokimyasal tetkiklerinde SGOT:355 U/L, SGPT:95 U/L, CPK:8094 U/L, CK-MB: 201U/L, Troponin I: 24,6 ng/ml olarak ölçüldü. Kardiyolojik konsültasyon sonrası anteroseptal miyokardial infarkt (MI) tanısı kondu ve tedavisi başlandı.

Takibinin 4. gününde genel durumu iyileşen, şuuru açılan, idrar çıkışı normale dönen ve kısmen koopere olan olgunun vital bulgularının stabil seyretmesi üzerine dopamin infüzyonu azaltılarak kesildi. Spontan solunumunun güçlenmesi üzerine sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) modunda solunum desteğine geçildi. 5. günde spontan solunumu yeterli olan olgu ekstübe edildi. 7. günde klinik tablosu ve hemodinamisi tamamen düzelen olgu dahiliye servisine transfer edildi.

TARTIŞMA

Kardiyovaskular ilaç kullanımına bağlı oluşan zehirlenme nedeniyle, ilgili merkezlere bildirilen ölüm

sebepleri arasında ilk sıralarda yüksek dozlarda kullanılan KKB'ler yer almaktadır. 1998 yılında Amerikan Zehirlenme Kontrol Merkezine KKB alımı nedeniyle 8600 potansiyel zehirlenme müracaatı yapılmış ve 48'inde ölüm izlenmiştir ve ölüm oranı %0.56'dır. Ayrıca yine aynı merkezde 2002 yılında yapılan araştırmada, KKB alımı sonrası, 9585 olgunun muhtemel zehirlenme ön tanısıyla konsültasyonu yapılmış ve bu olguların 4919'u (%51) yine aynı ön tanıyla yoğun bakım ünitelerinde değerlendirilmiştir. 1559'unda (%16) major ve orta dereceli toksite bulguları saptanmış olup bunların takiplerinde 68 olgu (%4) ölmüştür (1). Bu oranlar, diğer kardiyovasküler ilaçların toksikasyonuna bağlı ölüm oranlarına göre daha yüksektir (1,2).

KKB'lerinin bir tipi olan diltiazeme bağlı ölümlerin nedeni, Ca iyonlarının myokardial hücre membranından ve vasküler düz kaslardan transportunu engellenmesidir. Buna bağlı myokardial kontraktilitede azalma, sino-atrial ve atriyo-ventriküler iletimde depresyon ile şiddetli periferel vasodilatasyon oluşur. Diltiazemin toksik dozu kişiye bağlı faktörlerden dolayı farklılık göstermekte olup, zehirlenmenin klinik bulguları organ perfüzyonunun azalmasına bağlı olarak, oral alımdan sonraki 30 ile 60 dakika içinde ortaya çıkar. Beyin perfüzyonunun azalması sonucu baş dönmesinden komaya kadar geniş klinik nörolojik bulgular olabilir. Ancak komada esas neden kardiyovasküler kollapstir. Ayrıca bozulan doku perfüzyonuna bağlı metabolik asidoz ve insülinin serbest salınımının azalması sonucu hiperglisemi izlenir. Hipotansiyon, vasodilatasyona ve azalmış myokardial kontraktiliteye bağlıdır. Şiddetli durumlarda sinüs bradikardisi, 2.- 3. derece AV kalp bloğu, sinüs arresti ve asistol olabilir (3).

KKB zehirlenmesinde tedavinin 3 temel amacı vardır: Destekleyici bakım sağlama, ilaç Emilimini azaltmak ve atılımını hızlandırmak, kardiyotonik ajanlarla kardiyak fonksiyonları arttırmak.

Destekleyici bakım, hava yolunun korunması, uygun ventilasyon ve hemodinamik stabilizasyonun sağlanmasını içerir. İlaç Emilimini azaltmak ve atılımını hızlandırmak için, olgu oral alımdan sonraki birkaç saat içinde gelmişse mide lavajı başlangıç tedavisi olarak yapılır. Tüm KKB'leri aktif kömüre iyi bağlanırlar ve aktif kömür KKB'lerin gastrointestinal

yoldan Emilimini engeller. Yine yüksek KKB kullanımına bağlı oluşan intoksikasyonlarda barsak lavajı yapılabilir.

Kardiyak fonksiyonları artırmak için ise Ca, glukagon ve insülin gibi spesifik antidotlar kullanılır. Dopamin, dobutamin, pace-maker ve intraaortik balon pompası da bu amaçla kullanılabilir. Bu olgularda ilk olarak kardiyak monitörizasyon, oksijenasyon, hipotansiyonu düzeltmek için bolus IV sıvı ve semptomatik bradikardi için atropin uygulanmalıdır (4).

Kardiyak iletim defekti ve hipotansiyon için Ca verilir. Ca verilmesinin amacı kardiyak iletim sisteminde Ca kanallarının yarışmalı blokajını sağlamaktır. Bununla birlikte KKB'lerin toksik dozlarda alımında şiddetli olgularda Ca etkinliği yaklaşık %50 vakada bildirilmiştir. Bunun nedeni eğer Ca kanallarının KKB ile tamamen doymuş olması durumunda verilen Ca'un kardiyak fonksiyonları arttırmayacak olmasıdır. CaCl₂ eşit miktarlarda yaklaşık 3 misli daha fazla iyonize Ca içerdiğinden Ca glukonata tercih edilmelidir. Erişkinlerde her 15-30 dakikada bir 10-20 mg/kg bolus CaCl₂ ve %10'luk CaCl₂'nin 10 ml.si 5 dakikadan uzun sürede en fazla 4 defa verilebilir. Verilen Ca kalp atım hızı, EKG'de iletimde artma ve arteryel kan basıncında artış yönünde fayda sağlarsa 20-50 mg/kg/saat dozunda CaCl₂ infüzyonu başlanmalıdır. Bu dönemde önemli olan serum Ca düzeyinin 10-15 meq/L aralığında tutulmasıdır. Hiperkalsemi etkisini değerlendirmek için EKG monitörizasyonu gerekir. 15 mEq/L'nin üstünde serum Ca düzeyi santral sinir sistemi depresyonu, aritmi ve ölüm gibi major komplikasyonlara neden olabilir.

Glukagon, myokardiumda kendi reseptörlerine tutulur ve cAMP artışına bağlı inotropik etkiyi artırır. Glukogan kalp hızı, kardiyak indeks, kalp basıncı ve atım volumunu artırır. Başlangıç dozu 3 mg IV glukagonun bir dakikadan uzun sürede uygulanması şeklindedir. Yeterli yanıt alınamazsa bir dakikadan uzun sürede 7 mg daha verilebilir. Pratikte tek seferde 10 mg IV bolus yada 0,1 mg/kg/saat infüzyon şeklinde uygulanabilir. Sinüs ritminin sağlanması, idrar miktarının artması ve sistolik kan basıncının 100 mmHg' nin üzerine çıkarılmasıyla doz azaltılabilir. Hiperglisemi ve kusma en sık görülen yan etkileri olup glukoz düzeyi takibi önemlidir.

İnsülin, KKB toksisitesinde hızlandırılmış karbon-

hidrat oksidasyonu mekanizmasıyla myokardial kontraktilitede artışa neden olan güçlü bir inotropik ajandır (5). Ayrıca plazma potasyum konsantrasyonunu düşürerek indirekt olarak otomatiziteyi ve iletimi artırır. Önerilen infüzyon dozu ilk saat için 1 ünite/saattir

Sempatomimetik ajanlar refrakter KKB yüksek dozu tedavisinde ileri basamak olarak test edilmelidir. Bu ajanların etkisi sistemik vasküler direnci ve kardiyak fonksiyonları alfa ve beta membran reseptörlerine bağlanarak arttırmaktır. Dopamin en yaygın kullanılan ajandır ve kardiyojenik şokta standart dozda verilebilir (1-20 µ/kg/dk). Diğer katekolaminler dobutamin, norepinefrin ve epinefrindir. Sempatomimetik ajanlarla istenilen etki sağlanamazsa Swan Ganz kateteri takılabilir. Böylece pulmoner kapiller basınç ölçülebilir ve pulmoner ödeme neden olabilecek aşırı sıvı veriliminin engellenmesi sağlanabilir. Ayrıca amrinon, intrasellüler cAMP artışını sağlayan non-katekolamin bir inotropik ajandır. Yapılan az sayıda-

ki hayvan ve insan çalışmalarında KKB toksisitelerinde başarılı sonuçlar alınmıştır. Bununla birlikte amrinon potansiyel periferik vasodilatatör etkisi olup, özellikle dikkatli olunmalı ve başka vasopressör ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır .

Intraaortik balon pompası yerleştirilerek miyokarda oksijen desteğini sağlamak, miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmak, kardiyak debiyi, ejeksiyon fraksiyonunu ve sistemik perfüzyonu artırmak esastır (4). Yine invaziv modalitede elektriksel kardiyak pace takılması kalp hızının düzeltilmesine yardım edebilir. Kalp hızı 40 atım/dakika olan ve şok tablosundaki hastalarda uygulanmalıdır.

KKB zehirlenmeleri sık izlenmekte olup, Kalsiyum kanal blokerlerinden biri olan diltiazem intoksikasyonu nadir fakat daha ölümcül seyretmektedir. Diltiazem intoksikasyon tanısının erken konulması, tedavi protokollerinin iyi bilinmesi, tedavi için gerekli ilaçların ulaşılabilirliğinin kolay olması ölümcül vakaların sayısını azaltacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Watson, W.A.; Litovitz, T.L.; Rodgers, G.C. Jr.; Klein-Schwartz, W.; Youniss, J.; Rose, S.R.; 922 Borys, D.; May, ME. 2002 Annual Report of the American Association of Poison Control 923 Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 2003, 21 (5):353-421.
2. Salhanick SDS, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* 2003; 26: 65-79.
3. Kenny J. Calcium channel blocking agents and the heart. *BMJ* 1985;291: 1150-52.
4. Newton CR, Delgado JH, Gomez HF. Calcium and beta receptor antagonist overdose: a review and update of pharmacological principles and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 19-25.
5. Hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Crit Care* 2006;10: 212.