

Yüksek Dozda Kalsiyum Kanal Blokeri Alımına Bağlı Ölüm Olgusu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

A fatal case after overdose of calcium channel blocker and literature review

Türkiye Acil Tıp Dergisi - Turk J Emerg Med 2008;8(2):84-89

Ahmet BAYDIN,¹ Türker YARDAN,¹ Ahmet DİLEK,² Mehmet Selim NURAL,³ Arif Onur EDEN,¹ Hayriye GÖNÜLLÜ¹

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
¹Acil Tıp Anabilim Dalı,
²Yoğun Bakım Anabilim Dalı,
³Radyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Türkiye Acil Tıp Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (06-08 Eylül 2006, İzmir).

ÖZET

Kalsiyum kanal blokerleri, tedavi edici özelliklerinin yanı sıra, aşırı dozlarda ciddi klinik sonuçlara neden olan toksik etkilere sahiptirler. On dokuz yaşında kadın hasta yüksek dozda amlodipin aldıktan 12 saat sonra bulantı ve kusma yakınması ile acil servisimize getirildi. Hastaya acil serviste mide lavajı, aktif kömür, kalsiyum glukonat ve glukoz-insülin solüsyonu tedavisi uygulandı ve yoğun bakımda takibe alındı. Hasta takip altındayken ciddi hipotansiyon, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve sepsis gelişti. Uygulanan tedaviye rağmen hasta takibinin 20. gününde hayatını kaybetti. Bu sunumdaki amacımız, ciddi amlodipin zehirlenmesinin acil yaklaşım prensiplerini, komplikasyonlarını, tedavi seçeneklerini ve klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

Anahtar sözcükler: Acil servis; amlodipin; intoksikasyon; kalsiyum kanal blokeri.

SUMMARY

Besides their useful therapeutic actions, calcium channel blockers have also toxic effects causing adverse clinical outcomes. A 19-year-old woman was admitted to our emergency department (ED) with complains of nausea and vomiting after 12 hours of ingesting high dose amlodipine. After administering gastric lavage, activated charcoal, calcium gluconate and glucose-insulin solutions in ED, she was admitted to the intensive care unit. Hypotension, liver and renal failure and then sepsis occurred during the intensive care follow-up. She died in the 20th day of the follow-up. In this case report, we aimed to evaluate the initial approach, complications, therapeutic options and clinical outcomes of serious amlodipine poisoning.

Key words: Amlodipine; calcium channel blocker; emergency department; intoxication.

İletişim (Correspondence)

Dr. Ahmet BAYDIN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Acil Tıp Anabilim Dalı, 55139 Samsun, Turkey.

Tel: +90 - 362 - 312 19 19 / 2096

Faks (Fax): +90 - 362 - 457 60 41

e-posta (e-mail): abaydin@omu.edu.tr

Giriş

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) hipertansiyon, anjina pektoris, Raynaud fenomeni, migren baş ağrısı ve supra-ventriküler aritmilerin tedavisinde doktorlar tarafından yaygın olarak reçete edilmektedir. Bu guruptaki ilaçlar tedavi amaçlı kullanılmalarının yanı sıra, toksik dozda alım sonrası ciddi klinik sonuçlara (metabolik asidoz, hiperglisemi, hipotansiyon, atriyoventriküler blok, ölüm gibi) neden olabilmektedir.^[1-3]

KKB, hücre zarındaki L tipi kalsiyum kanallarının α subünitine bağlanarak kalsiyumun hücre içine geçişini engelleyerek etki gösterirler.^[4,5] Terapotik dozlarda, amlodipin, nifedipin, nicardipin gibi dihidropridin türevi KKB'leri etkilerini primer olarak kan damarları üzerinde gösterirken, verapamil, diltiazem, mibefradil gibi benzotiazepin ve fenilalkilamin türevi KKB ise, hem kan damarları hem de kalp üzerinde etki gösterirler. Bununla birlikte aşırı dozlarda bu selektivite kaybolabilir.^[1,6]

Amlodipin (Norvasc®, Pfizer Labs), oral alım sonrası yavaş bir şekilde absorbe olan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ve karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olan KKB'dir.^[7] Amlodipin oral alım sonrası plazma pik düzeyine 6-9 saat arasında ulaşır ve eliminasyon yarı ömrü ortalama 55 saattir. Plazma amlodipin düzeyi 0,025mg/L'nin üzerinde ise toksik kabul edilir.^[4,8,9] Literatürde yüksek dozda amlodipin alımına bağlı az sayıda ölüm olgusu bildirilmiştir.^[9-13]

Bizim bu sunumdaki amacımız, yüksek dozda amlodipin alımına bağlı ciddi yan etkiler nedeniyle ölen bir olguyu sunmak ve amlodipin zehirlenmesinin acil tedavi yaklaşımlarına dikkat çekmektir.

Olgu Sunumu

On dokuz yaşında kadın hasta, özkiyım amacıyla 10 miligramlık amlodipin tabletten 30 adet (300 mg) aldıktan yaklaşık 6 saat sonra bulantı ve kusma yakınması ile başka bir sağlık kuruluşuna başvurduğu, orada midesi yıkandıktan sonra gözlem altına alındığı öğrenildi; hastanın yakınmalarının geçmemesi üzerine kurumumuza sevk edilmişti.

Olgu amlodipin alımından yaklaşık 12 saat sonra acil servimize getirildi. Hastanın özgeçmişinde bir özellik yoktu.

Yapılan fizik muayenesinde, kan basıncı: 90/50 mmHg, nabız: 120/dakika, solunum: 20/dakika, ateş: 36,5°C idi. Genel durumu orta, bilinci açık idi. Kardiyovasküler sistem

muayenesinde taşikardisi mevcuttu. Hastaya nazogastrik sonda takıldıktan sonra mide irigasyonu yapıldı ve sonrasında 1 mg/kg dozda aktif kömür verildi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımında lökosit: 18900/uL, hemoglobin: 12g/dL, trombosit: 361000/uL idi.

Biyokimyasal incelemesinde glukoz: 141 mg/dL (70-110 mg/dL) bulunurken diğer parametreler normaldi. Arteriyel kan gazı ve akciğer grafisi normal saptandı (Şekil 1a).

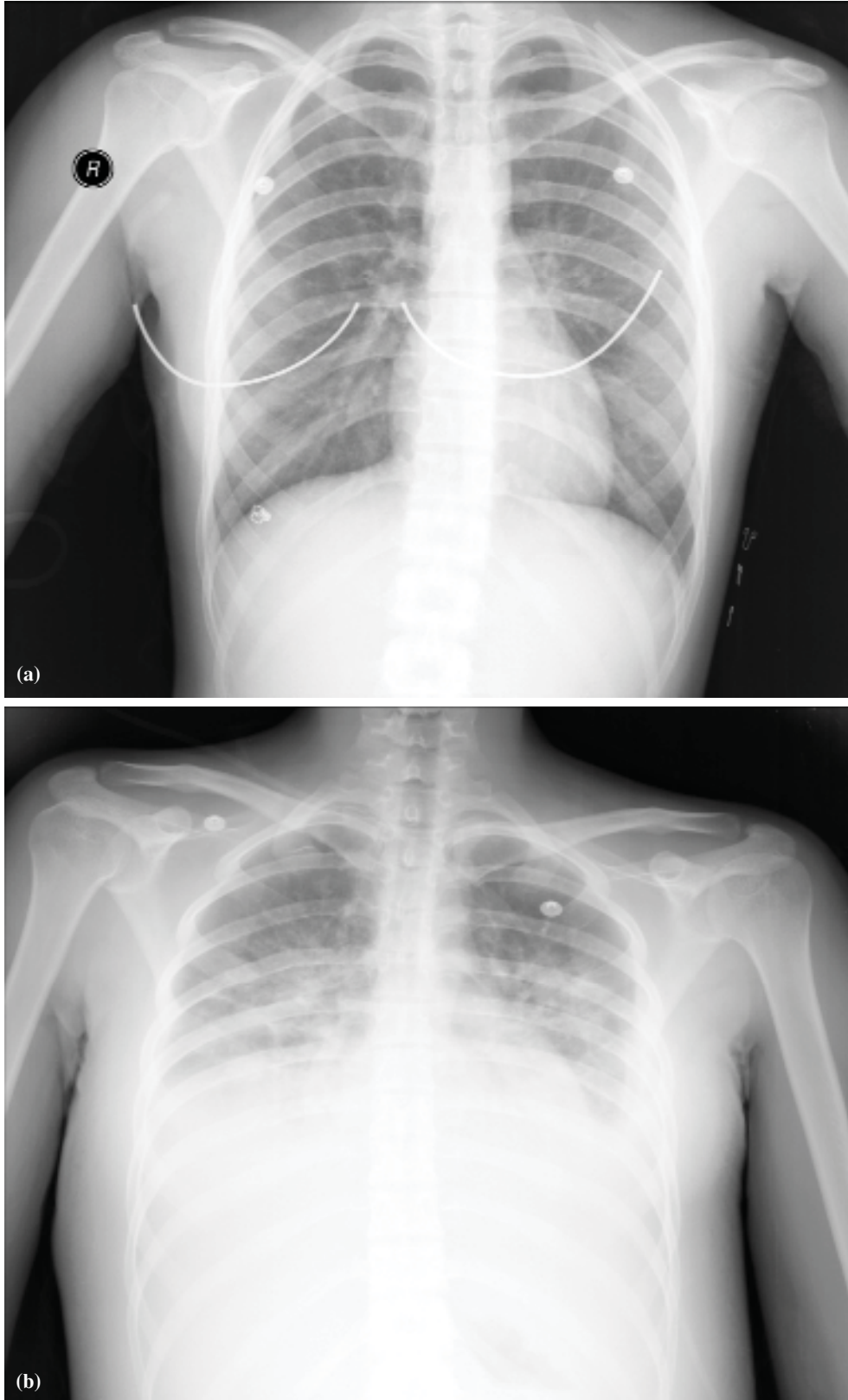
Hastanın yapılan ekokardiyografik incelemesinde sol ventrikül çapları ve duvar hareketleri normal, boşluklar temiz, ejeksiyon fraksiyonu %70 olarak ölçüldü. Olgu gözlem amacıyla acil gözleme alındı, santral venöz basınç kateteri takıldı (4 cmH₂O) ve ilk 12 saat içinde 40 gram intravenöz (İV) kalsiyum tuzu (Calcium Picken Ampul, Adeka, Samsun), sıvı tedavisi verildi. İkinci günde hastanın santral venöz basıncı 12 cmH₂O olmasına rağmen akciğer ödemi, hipotansiyon, nefes darlığı ve solunum yetmezliği gelişti.

Nefes darlığının gelişmesi üzerine akciğer grafisi planlandı. Çekilen akciğer grafisinde, her iki lateral kostofrenik sinüslerde kapanma, solda plevral efüzyon (plevral radyo-opasite) görüldü, ayrıca her iki akciğer parankiminde perihiler ve santral alanlarda alveolar opasiteler (pulmoner ödem) görüldü (Şekil 1b).

Akciğer ödemi nedeniyle hastaya ikinci kez ekokardiyografi planlandı. Yapılan ekokardiyografik incelemede ejeksiyon fraksiyonu %45 saptandı. Bu sırada hipotansiyonu tedavi etmek için hastaya 1 mg/saat dozda adrenalin infüzyonu başlandı. Solunum yetmezliği de gelişen hasta entübe edilerek solunum cihazına bağlandı ve yoğun bakıma yatırıldı. Yoğun bakımda takip edilen olgumuzda sekiz saat sonra anüri gelişmesi üzerine dahiliye bölümünden konsültasyon istendi. Konsültasyon sonucunda olgu diyaliz programına alındı ve hayatını kaybedene kadar her gün diyalize girdi.

Olgumuzun bir hafta sonra 38,5-39 dereceye kadar çıkan ateşlerinin olması üzerine kan kültürü, idrar kültürü, trakea aspirat kültürü alındı. Kan kültüründe *Staphylococcus haemolyticus*, trakea kültüründe ise *Acinetobacter baumannis* üredi. Bunun üzerine enfeksiyon hastalıklarının önerisi alınarak hastaya meropenem, teicoplanin, amikasin tedavisi başlandı.

Hastada ilerleyen günlerde klinik tabloya karaciğer yetmezliği de eklendi. Olgumuz yapılan tüm tedavi girişimlerine rağmen takibinin 20. gününde çoklu organ yetmezliği ve sepsis nedeniyle yaşamını yitirdi.



Şekil 1. (a) Başvuru esnasında elde edilen normal görünümlü akciğer grafisi. (b) İkinci günde elde edilen akciğer grafisi. Her iki lateral kostofrenik sinüslerde kapalılık, solda ise lateral göğüs duvarına uzanan plevral radyoopasite (plevral efüzyon) görülmektedir, ayrıca her iki akciğer parankiminde parahiler ve santral alanlarda alveolar opasiteler (pulmoner ödem) görülmektedir.

Tartışma

Özkıyım amacı ile alınan KKB'ye ait zehirlenmeler zamanında tanınıp tedavi edilmediği takdirde ölümcül olabilmektedir. Birleşik Devletler zehir kontrol merkezi 2004 yılında, 10513 olgunun KKB'nin toksik etkisine maruz kaldığını ki bu olguların 356'sının ciddi zehirlenme olduğunu ve bunların da 62'sinin öldüğünü bildirmiştir.^[14] Olgumuz kalsiyum kanal blokerlerinden biri olan amlodipini özkıyım amacıyla içmiştir.

Kalsiyum kanal blokerleri ile olan zehirlenmelerde bradikardi, hipotansiyon hiperglisemi, metabolik asidoz, mental durum değişikliği ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) görülebileceği bildirilmiştir.^[15-17] Hipotansiyon periferik vazodilatasyona, azalmış kardiyak kontraktiliteye, bradikardiye veya bunların kombinasyonuna bağlı olarak gelişebilirken, ARDS alveolar epitelial tip 2 hücrelerde sürfaktan sentezinin inhibe olmasına bağlı olarak gelişebilir. Hipotansiyon ve bradikardinin birlikte bulunması KKB zehirlenmesini hipovolemi, sepsis, trisiklik antidepresan zehirlenmesi ve dolaşım kollapsından ayırt etmede bize yardımcı olabilir.^[18]

Dihidropridin grubu KKB'si olan amlodipin dominant olarak etkisini periferik vasküler düz kaslarda gösterirken miyokarddaki kalsiyum kanallarına ve AV noda çok az afinite gösterir. Dihidropridin grubu KKB'lerinin miyokarda afinitesi düşük olduğu için hipotansiyona karşı gelişen refleks yanıtlar korunur. Yani taşikardi görülebilir, ancak çok yüksek dozda alımlarda bu düşük afinite ortadan kalkar ve bradikardi ile düşük ejeksiyon fraksiyonu görülebilir. Bizim olgumuzda taşikardi vardı ve takibinin ikinci gününde tedaviye dirençli hipotansiyon gelişti. Hipotansiyonun ikinci günde ortaya çıkmasının amlodipinin metabolik klirensinin düşük olmasına, yarı ömrünün uzun olmasına ve vasküler düz kaslar üzerindeki etkisine bağlı olduğu kanaatindeyiz. Bu yüzden yüksek dozda amlodipin almış hastalarda toksik etkilerin geç dönemde de ortaya çıkabileceğini ve bu hastaların yakın takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Olgumuzda taşikardinin görülmesi, amlodipinin AV nod üzerinde benzotiazepin ve fenilalkilamin türevi KKB gibi etkin olmamasıyla açıklanabilir.

KKB ile olan zehirlenmelerin özelliklerinden birisi de hiperglisemi görülmesidir.^[6,14,17] Hiperglisemi, pankreastan insülin sekresyonunun azalmasına ve artmış periferik, miyokardiyal insülin direncine bağlıdır.^[6,16] Levin ve ark.^[14] yaptıkları çalışmada yüksek dozda KKB alımından sonra ze-

hirlenmenin şiddeti ile hiperglisemi arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu ve hemodinamik bozukluktan ziyade klinik şiddeti tahmin etmede iyi bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Hayvan deneyleri ve olgu sunumları, normal plazma glukoz düzeyini devam ettirmek için yüksek doz insülin-glukoz solusyonunun İV olarak verilmesini önermektedir,^[7,8,16,19] ayrıca insülin-glukoz solusyonu miyokardın karbonhidrat kullanımını artırarak pozitif inotrop etki gösterir. Ayrıca KKB'leri pankreastan insülin salınımını bozdukları için vücudun insüline ihtiyacı artmaktadır.^[7] Olgumuzda acil serviste yapılan ilk değerlendirmesinde hiperglisemi gözlemledik. Olgumuza yaşamını yitirinceye kadar insülin-glukoz solüsyonu verilerek plazma glukoz düzeyinin normal sınırlarda kalması sağlandı.

KKB'nin trombosit agregasyonunun endojen inhibitörü olan nitrik oksit sentezini stimüle ederek trombosit agregasyonunu önledikleri ve trombositopeni yaptıkları bildirilmiştir.^[5,20] Bir başka çalışmada da kalsiyum kanal blokeri kullanımı ile kanama zamanının uzaması arasında bir ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir.^[21] Biz olgumuzda trombositopeni ve kanama zamanında uzama gözlemedik.

Yüksek dozda KKB ile olan zehirlenmelerde optimal tedavi tartışmalı olmakla birlikte günümüzde kabul edilen genel düşünce İV kalsiyum tuzları, insülin, glukagon, katekolamin verilmesini ve kardiyopulmoner monitorizasyon, sıvı resüsitasyonu, ilk bir saat içinde nazogastrik irigasyon yapılması gibi genel önlemleri içermektedir.^[1,6,14,16,18]

Kalsiyum tuzları etkilerini, kalsiyum kanalları üzerinde KKB'nin bloke edici etkisini direkt tersine çevirerek gösterirler. Hung ve ark.^[1] ciddi böbrek yetmezlikli bir hastada amlodipin zehirlenmesini yüksek dozda İV kalsiyum tuzu vererek başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Bazı çalışmalar^[22,23] KKB ile olan zehirlenmelerde kalsiyum tuzlarının etkisiz olduğunu fakat bunun yetersiz kalsiyum tuzu verilmesi ile ilgili olabileceğini savunmaktadırlar. Buckley ve ark.^[24] KKB zehirlenmesini 12 saatten daha uzun bir sürede İV yoldan 30 gram kalsiyum tuzu vererek başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Biz olgumuza ilk 12 saat içinde 40 gram kalsiyum tuzu vermeme rağmen etkin bir sonuç alamadık. Bu yüzden yüksek dozda kalsiyum tuzu tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için geniş çaplı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KKB ile zehirlenmelerde başlangıçta İV 10 mg glukagon verilmesi ve alınan klinik cevaba göre glukagon infüzyonu-

na devam edilmesi önerilmektedir.^[16] Glukagon, kalp kası hücrelerinde spesifik reseptörler aracılığıyla adenil siklazı aktive etmekte ve intrasellüler cAMP düzeyini artırmaktadır. Artan cAMP bloke olmuş kalsiyum kanallarının açılmasını sağlar. Glukagonun faydalı etkisi, hayvan çalışmalarında ve birkaç olgu sunumunda da bildirilmiştir.^[25-27] Bizim çalışmamızda hastaya başlangıçta yüksek dozda bolus tarzında glukagon verilemedi. Daha sonraki takiplerde verilen 5 mg glukagon infüzyonu sonucunda ise glukagona bağlı yeterli klinik cevap alınmadı. Biz bu durumun başlangıç yüksek doz glukagon verilememesi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sistemik perfüzyonu artırmak için kullanılan katekolaminler, nonselektif adrenerjik ilaçlar (adrenalin, noradrenalin) ve selektif β adrenerjik ajanlardan (dobutamin) oluşmaktadır. Katekolaminler kalp hızını, strok volümü ve kardiyak *out-put*'u artırarak sistemik perfüzyonu artırır.^[16] Bunlardan özellikle noradrenalin ayrıca vasküler düz kas hücrelerindeki α adrenerjik reseptörler yoluyla periferik vazokonstriksiyon yaparak sistemik perfüzyonu artırır. Bununla birlikte katekolaminler sistemik perfüzyonu artırırken miyokardın oksijen ihtiyacında bir artışa sebep olarak aritmiye de neden olabilirler. Olgumuzda adrenalin tedavisi uygulamamıza rağmen hipotansiyona cevap alamadık.

Wood ve ark.^[16] 600 mg amlodipin alan 23 yaşındaki bir kadın hastada dirençli hipotansiyonu İV metaraminol vererek başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Metaraminol bir katekolamin olup potent periferik vazokonstriktördür ve α adrenerjik reseptörleri uyarak etki göstermektedir. Olgumuzda hipotansiyonun tedavisinde metaraminolu kullanamadık.

Adams ve ark.^[17] KKB zehirlenmesinde akciğer ödemi geliştiği ve bunun azalmış kardiyak ejeksiyon fraksiyonuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Olgumuzun takibinin ikinci gününde akciğer ödemi gelişti. Yapılan ekokardiyografik incelemede ejeksiyon fraksiyonu %45 saptandı. Bizim olgumuzda gelişen akciğer ödeminin azalmış kardiyak ejeksiyon fraksiyonuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz. KKB'leri ile zehirlenen olgularda ortaya çıkan hipotansiyon ve akciğer ödemi tablosu medikal tedaviye yanıt vermediği takdirde kurtarıcı tedavi olarak invaziv girişimler (intraaortik balon pompası takılması ve perkütan kardiyopulmoner baypas) düşünülmelidir.^[7] Olgumuza intraaortik balon pompası takılması düşünüldü fakat ailesinden izin alınmadığı için takılamamıştır.

Sonuç

KKB ile olan zehirlenmelerde hastanın klinik durumun progresif olarak kötüleşebileceği, tedaviye dirençli ciddi hipotansiyon, nonkardiyojenik akciğer ödemi ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonların gelişebileceği ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle ölüm görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

- Hung YM, Olson KR. Acute amlodipine overdose treated by high dose intravenous calcium in a patient with severe renal insufficiency. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:301-3.
- Kavalcı C, Durukan P, Özkan Y. Kalsiyum kanal blokeri zehirlenmesi: Olgu sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2007; 21:85-6.
- Kanagarajan K, Marraffa JM, Bouchard NC, Krishnan P, Hoffman RS, Stork CM. The use of vasopressin in the setting of recalcitrant hypotension due to calcium channel blocker overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:56-9.
- Poggenborg RP, Videbaek L, Jacobsen IA. A case of amlodipine overdose. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;99:209-12.
- Beyaztaş FC, Aslan SM, Aslan BD. Olgu sunumu-Kalsiyum kanal blokerlerinin trombotik fonksiyonuna etkisi. *T Klin J Med Sci* 2001;21:121-3.
- Harris NS. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2006. A 40-year-old woman with hypotension after an overdose of amlodipine. *N Engl J Med* 2006;355:602-110.
- Ross FD. Calcium channel blockers. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson RS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2002. p. 762-74.
- Rasmussen L, Husted SE, Johnsen SP. Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1038-40.
- Johansen SS, Genner J. A fatal case of amlodipine poisoning. *J Clin Forensic Med* 2003;10:169-72.
- Sklerov JH, Levine B, Ingwersen KM, Aronica-Pollack PA, Fowler D. Two cases of fatal amlodipine overdose. *J Anal Toxicol* 2006;30:346-51.
- Stanek EJ, Nelson CE, DeNofrio D. Amlodipine overdose. *Ann Pharmacother* 1997;31:853-6.
- Cosbey SH, Carson DJ. A fatal case of amlodipine poisoning. *J Anal Toxicol* 1997;21:221-2.
- Koch AR, Vogelaers DP, Decruyenaere JM, Callens B, Verstraete A, Buylaert WA. Fatal intoxication with amlodipine. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:253-6.
- Levine M, Boyer EW, Pozner CN, Geib AJ, Thomsen T, Mick N, et al. Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil. *Crit Care Med* 2007;35:2071-5.
- Magdalan J, Antonczyk A, Kowalski K, Przewocki M, Kochman K, Wasylko-Smolarek M. Severe pulmonary complications of massive intoxication with calcium channel blockers and isosorbide mononitrate-a case report. [Article in Polish] *Przegl Lek* 2004;61:405-7. [Abstract]
- Wood DM, Wright KD, Jones AL, Dargan PI. Metaraminol (Aramine) in the management of a significant amlodipine overdose. *Hum Exp Toxicol* 2005;24:377-81.
- Adams BD, Browne WT. Amlodipine overdose causes prolonged calcium channel blocker toxicity. *Am J Emerg Med* 1998;16:527-8.
- Kline JA. Calcium channel blockers. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. *Emergency medicine: a comprehensive study guide*. 5th ed. New York: McGraw Hill; 2000. p. 1146-51.
- Marques M, Gomes E, de Oliveira J. Treatment of calcium channel blocker intoxication with insulin infusion: case report and literature review. *Resuscitation* 2003;57:211-3.
- Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbonin P, Havlik R. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996;347:1061-5.
- Saunders FW, Shedden P. Diltiazem: possible hematologic complications. *Surg Neurol* 1986;25:82-4.
- Buckley CD, Aronson JK. Prolonged half-life of verapamil in a case of overdose:

-
- implications for therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:680-3.
23. Howarth DM, Dawson AH, Smith AJ, Buckley N, Whyte IM. Calcium channel blocking drug overdose: an Australian series. *Hum Exp Toxicol* 1994;13:161-6.
24. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Overdose with calcium channel blockers. *BMJ* 1994;308:1639.
25. Stone CK, May WA, Carroll R. Treatment of verapamil overdose with glucagon in dogs. *Ann Emerg Med* 1995;25:369-74.
26. Stone CK, Thomas SH, Koury SI, Low RB. Glucagon and phenylephrine combination vs glucagon alone in experimental verapamil overdose. *Acad Emerg Med* 1996;3:120-5.
27. Doyon S, Roberts JR. The use of glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann Emerg Med* 1993;22:1229-33.