

PAPER DETAILS

TITLE: Kalsiyum Kanal Blokeri Zehirlenmeleri

AUTHORS: Ayça AÇIKALIN,Ömer TASKIN,Rana DİSEL

PAGES: 92-98

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2243554>

Calcium Channel Blockers Intoxications

Kalsiyum Kanal Blokeri Zehirlenmeleri

Ayça Açıkalın Akpınar¹, Ömer Taşkın², Nezihat Rana Dişel¹

ABSTRACT

Calcium channel blockers (CCB) are a group of cardiovascular drugs that used very common in society. Since doctors frequently prescribed them and are easily accessible, it is very common to encounter in the emergency departments with overdose to aim suicide. The overdose of these drugs causes mortality by resistant shock, mortal bradyarrhythmia, cardiogenic shock and multiple organ failure. It is vital to diagnose and treat early. Even though these drugs cause mortality by resistant shock, it can be successfully treatable with effective antidotes and current treatment methods. In this review, we aim to discuss CCBs poisonings widely with current literature.

Keywords: Calcium channel blockers, lipid, shock, poisoning

ÖZ

Kalsiyum kanal blokerleri toplumda çok yaygın olarak kullanılan bir kardiyovasküler ilaç grubudur. Sık reçete edilmesi, kolay ulaşılabilir olması nedeniyle özkıym amacıyla yüksek doz alımlarına acil servislerde sıklıkla rastlanılmaktadır. Aşırı doz alımları dirençli şok, hayatı tehdit eden bradidisritmi, kardiyojenik şok, çoklu organ yetmezliği nedeniyle ölüme sebebiyet verebilir. Erken tanı ve erken tedavi hayati önem arzeder. Bu ilaçlar dirençli şok yapıcı etkileri nedeniyle ölüme sebebiyet verebilseler de etkin antidotları ve güncel tedavi yöntemleriyle de başarıyla tedavi edilebilmektedir. Bu derleme de güncel literatür eşliğinde KKB zehirlenmelerine kapsamlı bir şekilde değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum kanal blokerleri, lipid, şok, zehirlenme

Gönderim: 27 Şubat 2022

Kabul: 24 Haziran 2022

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.

² Yüreğir Devlet Hastanesi, Acil Servisi, Adana, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Ömer Taşkın, MD **Adres:** Yüreğir Devlet Hastanesi, Acil Servisi, Serinevler, Ege Bagatur Cd No:236, 01240 Yüreğir/Adana

Telefon: +905436209330 **e-mail:** omertaskinmd@gmail.com

Atıf için/Cited as: Taşkın Ö, Akpınar AA, Dişel NR. *Metil Alkol Zehirlenmeleri*. Anatolian J Emerg Med 2022;5(2):92-98.

<https://doi.org/10.54996/anatolianjem.1070910>

Giriş

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) hipertansiyon ve aritmi tedavisinde toplumda çok yaygın olarak kullanılan bir kardiyovasküler ilaç grubudur. Sık reçete edilmesi, kolay ulaşılabilir olması nedeniyle özkıym amacıyla yüksek doz alımlarına acil servislerde sıklıkla rastlanılmaktadır.

Kalsiyum kanal blokerlerinin, etkinlikleri birbirine benzer özellikler gösterse de klinik olarak kullanım alanları değişkendir. Hipertansiyonun kronik tedavisinde, her iki grup kalsiyum kanal blokerleri sıklıkla tercih edilirken, acil servislerde taşiaritmilerin tedavisinde verapamil, diltiazem gibi nondihidropiridin grubu ajanlarda parenteral olarak kullanılmaktadır. Verapamil ve diltiazem gibi ilaçların bradikardi etkileri küçük doz aşımalarında bile görülebilir, özellikle kronik kullanıma bağlı toksisite durumlarına geriatrik hastalarda daha sıklıkla rastlanılmaktadır. Bu ilaçların potent etkileri tedavide istenilen bir etki olsa da çocuk yaş gruplarında da kazara 1 tablet içimi bile ağır zehirlenme tablolarına yol açabilir. 2009-2014 yılları arasında Danimarka zehir danışma merkezine 538 adet KKB zehirlenme vakasının bildirimi yapılmış, kayıtlarına ulaşılabilen 339 KKB zehirlenme hastasının, %20'sinin 5 yaş altı çocuklar olduğu tespit edilmiştir. Bu çocukların %61'i bu ilacı oyun sırasında almış, %39'u ise yanlış ilaç uygulaması olarak kayıtlara geçmiştir. Yetişkin hasta popülasyonu incelendiğinde ise, %58'inin özkıym amaçlı akut aşırı alım olduğu, diğerlerinin ise medikasyon sırasında gelişen olaylara bağlı olduğu bildirilmiştir(1).

KKB ilaçların akut zehirlenmeleri zamanında tanınıp tedavi edilmezse önemli derecede mortalitesi ve morbiditesi vardır. Amerika'da kardiyovasküler ilaçlara bağlı zehirlenmeler incelendiğinde, yaklaşık %16'sının KKB zehirlenmesine bağlı olduğu görülürken, kardiyovasküler ilaçlarla olan ölümler incelendiğinde ise, bu ölümlerin %38'ini KKB'nin oluşturduğu görülmektedir(2). Her ne kadar dirençli şok yapıcı etkileri nedeniyle ölüme sebebiyet verebilseler de halihazırda etkin antidotları ve güncel tedavi yöntemleriyle de başarıyla tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle, yazımızda KKB zehirlenmelerinin tanısı, dekontaminasyonu ve geleneksel tedavinin yanısıra güncel tedavi metotlarından bahsedilecektir(3).

KKB İlaçların Farmakoloji ve Farmakokinetiği

Kalsiyum kanal blokerleri ilaçlar etkilerini, voltaj kapılı kalsiyum kanallarını inhibe ederek gösterir. Voltaj kapılı kalsiyum kanalları vücutta miyokarda, pankreasta, damar düz kaslarında bulunmaktadır. Voltaj kapılı L tipi kalsiyum kanallarının inhibe olması ile intrasitozolik kalsiyum azalarak kas gevşemesine neden olur. Arteriyel damarlardaki kasların gevşemesi sonucu aslında ilacın istenen tansiyon düşürücü ve antianjinal etkisi ortaya çıkar. Akut zehirlenmelerinde ise arteriyel dilatasyonla sonuçlanan, istenmeyen dirençli şoktan sorumlu olan mekanizma da çoğunlukla budur. KKB'leri, periferik damarlar ve kardiyak ileti sistemine olan etkilerindeki farklılıklar nedeniyle temel olarak 2 gruba ayrılırlar. Nayler ve ark. KKB'leri dihidropiridinler ve nondihidropiridinler olmak üzere 2 büyük grupta toplamışlardır.

Amlodipine ve lerkadipine gibi antihipertansif ajan olarak sıklıkla kullanılan dihidropiridin grubu ilaçlar periferik damarlar üzerindeki L tipi kalsiyum kanalları üzerinde daha

çok etkilidir. Bu nedenle, Dihidropridin grubu KKB'ler periferik vasküler dilatasyona bağlı olarak kan basıncının düşmesine ve refleks taşikardiye neden olur(4-6).

Verapamil ve diltiazem ise nondihidropridin grubu olup, doğrudan miyokarttaki L tipi kalsiyum kanallarını ve kardiyak ileti sistemini etkiler. Verapamil ve diltiazem sinoatrial ve atrioventriküler nod iletimini baskılayarak, miyokardiyal kontraktileti ve periferik vasküler rezistansı azaltır. Miyokard üzerine etkileri sonucunda negatif inotropik, kronotropik, dromotropik etkileri vardır. Sinoatrial ve atrioventriküler nodu baskılayarak bradikardiye, Kalsiyum kanallarını bloke edip düz kaslarda gevşemeye neden olarak kan basıncını düşürür. (Tablo 1'de KKB'lerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri görülmektedir.)

KKB uygun dozlarda böbrekte aferent arteriolü genişleterek, glomerüler filtrasyon basıncını artırır ve natriürezise yol açabilir. Vücuttaki diğer etkilerine baktığımızda, KKB'ler Pankreatik beta hücrelerinden insülin salınımını baskılamaları nedeniyle hiperglisemiye de neden olabilirler. KKB ilaçların farmamokinetik özelliklerine bakıldığında ise, vücut dokularında önemli ölçüde dağıldığı görülür. Örneğin verapamilin dağılım hacmi sağlıklı kişilerde 1,8-6,8 litre/kg'dır. Genel olarak yaklaşık %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Yaşlı hastalarda KKB ilaçların, ilaç metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle eliminasyon yarı ömrü uzayabilir. KKB ilaçlar karaciğerde ilk geçiş metabolizasyonuna uğrarlar. Temel atılım yolu hepatik biyotransformasyondur. Temel atılım yolu karaciğer olup, %5'inden azı böbreklerden atılmaktadır(4-7).

Klinik Bulgular

Acil servise şok tablosu ile başvuran, özellikle bradikardi ve hipotansiyonu olan her hastada mutlaka kalsiyum kanal blokeri zehirlenme olasılığı düşünülmeli ve bu konuda ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Kalsiyum kanal blokerleri sistemik vasküler direnci azalttığından, bu ilaçların zehirlenmelerinde ana bulgu hemen hemen her zaman kan basıncı düşüklüğüdür(6,7). Amlodipin, lerkadipine gibi dihidropiridin grubu zehirlenmelerde hipotansiyona refleks taşikardi eşlik ederken, nondihidropridin grubu verapamil ve diltiazem grubunda bradikardi ve hipotansiyon görülmektedir. Yüksek dozlarda AV tam blok, komplet sinüs arresti gibi hayati tehdit eden ritm bozuklukları ortaya çıkabilir. Bu nedenle, akut zehirlenme ya da kronik ilaç kullanımında başdönmesi, senkop gibi şikayetlerin, bradiaritmik ritimlere ikincil gelişebileceği unutulmamalıdır. Hipotansif ya da bradikardik hastalarda yetersiz organ perfüzyonuna bağlı, uykuya eğilim, ajitasyon, konfüzyon, koma, konvülsiyon, çoklu organ yetersizliği bulguları ortaya çıkabilir(3,6-9).

Aşağıda akut zehirlenmeye ikincil görülen spesifik klinik bulgular görülmektedir.

Kardiyovasküler sistem bulguları

Bradikardi ve hipotansiyon: Hemen hemen tüm KKB'lerin aşırı doz alımlarında hipotansiyon temel bulgudur. Bradikardi ise özellikle sinotriyal ve atrioventriküler nodda ileti yavaşlamasına neden olan diltiazem ve verapamil (nondihidropridin grubu) zehirlenmelerinde görülmektedir. **EKG'de kalp blokları, sinüs arresti:** Özellikle nondihidropridin grubu KKB zehirlenmelerinde, değişen derecelerde kalp bloklarına rastlanabilir. Gelişinde hayati tehdit edecek AV

	Kalpizi	Miyokardial	Molağırlık	Protine	Dağılım	T1/2	
		Kontraktile	(Da)	Bağlanma	hacmi(L/kg)	Eliminasyon Yarılanma ömrü(Saat),	
				Oranı		(en erken)	
						Normalde	Zehirlenmiş
						Hastada	
Amlodipine	↔	↔	409	98	20-25	32-45	30-60
Diltiazem	↓	↓↓	415	80	3-6	4	8-16
Verapamil	↓	↓↓↓	455	85-90	2.5-5	4-8	4-13
Isradipine	↔	↔	371	97	5-7	6	--
Nicardipine	↔	↔	480	98	1-2	3	10.5
Nifedipine	↑	↔	346	90-95	1-2	2-3	8-11
Nitrendipine	↔	↔	360	98	4-10	8	--
Felodipine	↑↔	↔	384	99	5-9	10-22	--
↔: Aynı kalır		↓: Azalır	↑: Artar				

Tablo 1: Kalsiyum kanal blokerlerinin kardiyak etkileri ve farmakokinetiği

tam bloğu ya da sinüs arresti olan hastalar acil medikal tedaviye yanıt vermiyorsa (Atropin, antidot) gecikmeden *pacemaker* takılmalıdır.

Kalp ve solunum yetersizliği: KKB ilaçlar negatif kronotropik olduğu için miyokard depresyonuna neden olarak, hastalarda akut akciğer ödemi benzeri bir klinik tabloya sebep olabilmektedir. Fizik muayenede akciğerde raller ve kalp yetersizliğinin diğer bulguları saptanabilir. Yüksek doz alımlarda ise nonkardiojenik pulmoner ödem, akut akciğer hasarı, ARDS vakaları bildirilmiştir.

Refrakter şok bulguları: KKB'ler periferik vasküler yataktaki ve miyokardtaki L tipi kalsiyum kanallarını bloke ettiği için, kan basıncı düşüklüğü, miyokard depresyonu, değişen derecelerde AV blok yapabilir. Bu etkiler bir araya geldiğinde maalesef dirençli hipotansiyon, tedaviye refrakter şok ve kardiyovasküler kollaps görülebilir(3,6-9).

Diğer Klinik Bulgular

Değişken mental durum: Hipotansiyona ikincil serebral perfüzyonun azalmasına bağlı letarji, ajitasyon, konfüzyon, konvülsiyon, koma gibi santral sinir sistemi bulguları gözlenebilir.

Yaygın güçsüzlük: KKB'lerinin iskelet kası kontraksiyonlarına etkisi yoktur. Fakat hastalarda, hipotansiyon ve bradikardi nedeniyle perfüzyon bozukluğuna bağlı halsizlik, yaygın güçsüzlük gibi spesifik olmayan bulgulara da rastlanılmaktadır.

Metabolik asidoz, elektrolit bozukluğu: Yetersiz doku perfüzyonunun yarattığı laktik asidozun yanısıra, akut böbrek yetersizliği nedeniyle de metabolik asidoz görülebilir. Hastalarda hipokalemi, hiperkalemi, hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları görülebilir. Hiperkalemi ciddi zehirlenmenin bir göstergesidir. Hastada sistemik insülin rezistansı ve metabolik asidoza ikincil oluşabilir.

Hiperglisemi: Pankreastaki L tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonu nedeniyle, pankreatik beta hücrelerden insülin

salınımı azaldığı için, KKB zehirlenmelerinde hiperglisemi görülebilir(10-12).

Tanı

Günümüzde KKB ilaçlar, acil serviste hasta başında kullanılan ya da acil laboratuvarında çalışılan çoklu toksik tarama kitleriyle tespit edilememektedir. Gaz kromatografisi ve HPLC (yüksek performanslı likit tomografisi) ile ölçümü yapılabilmektedir. Bu nedenle KKB aşırı alımlarında tanı, öykü, fizik bakı ile zehirlenmeden şüphelenmekle başlar. Yüksek doz ilaç alımından şüphelenilen hipotansiyon, EKG'de ileti bozukluğu (sinüs bradikardisi, atriyoventriküler iletim defekti veya ventriküler kaçış ritmi), değişken mental durum, refrakter şok bulguları olan bir hastada özellikle nondihidropidin (verapamil, diltiazem) grubu KKB zehirlenme olasılığı akla getirilmelidir. Hastada hipotansiyon ile beraber refleks taşikardi varsa dihidropidin (Amlodipin vb.) grubu KKB aşırı alımı daha olasıdır(11,12).

KKB ilaçlar negatif kronotropik olduğu için miyokard depresyonuna neden olarak, hastalarda akut akciğer ödemi benzeri bir klinik tabloya sebep olabilmektedir. Fizik muayenede akciğerde raller ve kalp yetersizliğinin diğer bulguları saptanabilir. EKG 'de sinüs bradikardisi, uzamış PR intervali, değişen derecelerde kalp bloklarının saptanması KKB toksisitesini düşündürmelidir(13,14).

Hastanın; hemogram, biyokimya (kan şekeri, üre, kreatinin, ALT, AST), elektrolit değerleri (Na, K, Ca) ve kan gazı alınmalı ve EKG'si çekilmelidir. Akciğer grafisi ve transtorasik ekokardiografi akut kalp yetersizliği olan hastalarda tanıda destekleyici olabilir. Hastanın yapılan tetkiklerinde, hiperglisemi, hiperkalemi, anyon açıklı metabolik asidoz, laktat yüksekliği saptanması tanıda destekleyicidir. Şoka bağlı çoklu organ yetmezliği gelişen hastalarda BUN (Kan üre azotu), kreatinin, ALT, AST değerleri yüksek bulunabilir.

Zehirlenme kliniği, morfin türevi ilaçlar, kolinerjik ajanlar, diğer antiaritmik ve antihipertansif ajanlarla benzerlik gösterebildiğinden ayırıcı tanı açısından alınan ilaç ya da madde ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Ayırıcı Tanı

Hastaların temel başvuru nedeni genellikle şok tablosuna ikinci nedenler ile. Çoğu zaman acil serviste saptanan ilk bulgular hipotansiyon ve hipotansiyona eşlik eden bradiaritmi ya da sinüs taşikardisidir. Bradiaritmi yapabilen diğer ilaçlar mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Bradikardi ön planda olan hastalarda: Beta bloker zehirlenmesi, digoksin, amiodaron, klonidin, opiat grubu ilaçlar, kolinerjik ajanlar ile olan zehirlenmeler mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir(3,4,10,11).

Mental durum değişikliği: Kalsiyum kanal blokeri zehirlenmelerinde mental durum bozukluğu hemen her zaman şoka ikincildir. Hastanın bilinç düzeyi şok tablosu ile korele olmayacak şekilde bozuk ise, yanında santral sinir sistemi toksisitesi yaratan ek ilaç alımı sorgulanmalıdır. Benzer bir şekilde bradikardi hipotansiyon yapan, propranolol zehirlenmelerinde, propranolol kan beyin bariyerini geçtiği için, bilinç değişikliği ön planda olabilir. Ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Şok ve akut organ yetersizliği bulguları olan hastalarda: Özellikle zehirlenme anamnezi alınamıyorsa, acil serviste mutlaka şok yapan tüm nedenler ekarte edilmelidir. Hipotansiyonu olup zehirlenmiş olabileceği düşünülen hastalarda, tüm antihipertansif ajanların zehirlenmeleri (Beta bloker, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörü, alfa blokörler vb.) ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Böbrek ve karaciğer yetersizliği, metabolik asidozu olan zehirlenmiş hastalarda, toksik alkoller (özellikle metil alkol), mantar zehirlenmesi, kolşisin, metformin, alüminyum fosfit, parakuat vb. gibi mortal olabilecek zehirlenmeler ayrıntılı sorgulanmalıdır. Ajanın bilinmesi özellikle mortal olabilecek zehirlenmelerde, ilacın farmakokinetiğine göre seçilecek güncel uygulamaların belirlenmesinde, ekstrakorporeal yöntemin seçiminde oldukça önemlidir (7).

Tedavi

Klinik bulguları KKB zehirlenmesi düşündüren hastalar, acil servise getirildiğinde hızlıca kritik bakım ünitesine alınmalı, vital bulguları değerlendirilerek, geniş damar yolu açılmalı, hava yolu güvenliği sağlanmalıdır. Hastadan tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri, kan gazı, laktat gibi kan örnekleri alınarak perfüzyonun derecesi hakkında fikir sahibi olunabilir. Acil serviste şok bulguları olan her hastaya idrar sondası takılmalı, saatlik idrar miktarı takip edilerek tedaviye yanıt değerlendirilmelidir. Çalışabiliyorsa, zehirlenmenin kesin tanısı için, ilaç kan düzeyi örneği alınmalıdır(5,15–17). Geliş anında kalp yetersizliği bulguları olmayan KKB yüksek doz alan hastalar, 20 ml/kg sıvı tedavisine ve bradikardik ise atropin tedavisine yanıt vermiyorsa şiddetli zehirlenme kabul edilmelidir. Gelişinde hemodinamisi stabil olmayan, kardiyak arrest gelişme riski olan bradidisritmik hastalarda, acil semptomatik bradikardi, medikal tedaviye yanıtsız ise gecikmeden hemen transkütanöz, sonrasında *transvenöz pacemaker* takılmalıdır(3,4,10,11).

Şiddetli zehirlenme tablosuna sahip hastalarda, hastanın kliniği izin veriyorsa basamak basamak tedavide ilerlenebilirken, bazen hemodinamisi çok bozuk hastalarda

bazı antidot ve pozitif inotropoların, ekstrakorporeal çıkarım metotları ve invaziv metotların (pil takılması, intraaortik balon pompası) eşzamanlı uygulanması da gerekebilmektedir.

KKB Zehirlenme tedavisinde temel hedefler; hastayı destekleyici tedavi ile güvenlik çemberine almak, mümkünse içilen ilacın dekontaminasyonunu sağlayarak emilimini azaltmak, kardiyotonik ajanlarla hastanın hemodinamisini korumak, antidotlarla zehirlenme bulgularını tedavi etmeye çalışmak ve ilacın vücuttan atılmasını sağlamaktır.

Destekleyici tedavi:

Destekleyici tedavi havayolu korunması, ventilasyonun sağlanması ve hemodinamik monitarizasyonu içerir. KKB ilaçlar ile zehirlenme düşünülen hastalarda, özellikle bilinç bozukluğu mevcutsa hipoglisemi açısından mutlaka parmak ucu kan şekeri bakılmalı, morfin benzeri ilaç alımı ekarte edilemiyorsa naloksan tedavisi düşünülmelidir. Hastanın naloksan verildikten sonra hala şuur bozukluğu devam ediyorsa ve Glaskow Koma Skoru 8'in altında ise hemodinamik duruma bakılmaksızın entübasyon düşünülmelidir. Fakat hipotansiyonu derinleştirecek indüksiyon ajanlarından kaçınılmalıdır. Endotrakeal entübasyon hastayı olası bir aspirasyon riskinden koruyacaktır. Ek olarak bu tür hastalara santral venöz kateter takılması tavsiye edilmektedir. Çünkü hastanın özgeçmişinde mevcut bir böbrek ya da kardiyak patolojisi varsa CVP (santral venöz basınç) takibine göre sıvı ve ayrıca güvenli bir şekilde (periferik venlerden cilt altına kaçarsa nekroz yapar) kalsiyum verilmesini sağlar. KKB zehirlenmesi olan tüm hastalara, idrar çıkışının takip edilmesi açısından foley sonda takılmalıdır. Çünkü idrar çıkışı monitörizasyonu organ perfüzyonunun neredeyse en iyi göstergesidir(13–16).

Dekontaminasyon, İlaç Emilimini Azaltılması: Aktif kömürün tüm KKB'leri bağladığı bilinmektedir. Alım sonrası erken dönemde (2 saat içinde) gelen hastalara, hemodinamik olarak stabilse orogastrik lavaj yapılarak 1 gr/kg aktif kömür verilmesi önerilmektedir. Yavaş Salınlı SR tabletlerde bu süre uzatılabilir. Fakat hastanın gelişinde ciddi hemodinamik instabilitesi varsa, vagal uyarıya dikkat edilmeli, aspirasyon riski olan hastalarda havayolu güvenliği mutlaka sağlanmalıdır. Alım sonrası geç gelen hastalarda orogastrik lavaj yapılmaya da ilaç emiliminin azaltılması açısından aktif kömür verilmesine, hemodinamik olarak instabil ve havayolu yolu güvenliği tehdit altında olan hastalarda yarar-zarar oranına bakılarak hekim tarafından karar verilmelidir(17). Yüksek doz ilaç alımlarında, yavaş salınlı KKB tabletleri barsak içeriğinde günlerce kalabilir. Bu hastalara çoklu doz aktif kömür uygulaması da önerilmektedir. Aynı zamanda yavaş salınlı tablet (özellikle verapamil ya da diltiazem) aşırı alımlarında, polietilenle tüm barsak irrigasyonu önerilmektedir(18,19).

Kardiyotonik ajanlarla tedavi: Kardiyak inotropik ilaçları kullanmadan önce birkaç temel resüsitatif uygulamadan başlamak gerekir. İlaç alımına ikincil hipotansiyonu olan hastalarda, völüm durumu değerlendirilerek (santral venöz kateter, ultrasonografik olarak vena kava indeksi vb.) 20 ml/kg serum fizyolojik ile tedaviye başlanmalıdır. Bu hastalara sıvı verirken dikkatli olunmalı, özellikle KKB ilaçlardan diltiazem ve verapamilin negatif kronotropik etkisi dolayısıyla ventrikül fonksiyonlarının baskılandığı, bu nedenle hastada akut bir kalp yetersizliği kliniği gelişebileceği

unutulmamalıdır. Sıvı verirken kalp yetersizliğinin klinik bulgularına ve völüm durumu için, CVP ve Vena kava indeksi gibi parametrelerin takip edilmesi önem arz etmektedir(3,4,6,19,20).

Katekolaminler hastada şok bulgularına göre gerektiği anda hekim tarafından tedaviye eklenebilir. Semptomatik bradikardisi ya da derin şoku olan bir hastada hızlıca tedaviye eklenebileceği gibi, durumu daha stabil olan hastalarda, sıvı ve antidot tedavisine rağmen bulguları düzelmiyorsa tedaviye eklenebilir. Katekolaminler tedaviye dirençli KKB aşırı alımının tedavisinde kullanılmalıdır. Bütün katekolaminlerin ana mekanizması kardiyak fonksiyonları ve sistemik vasküler direnci arttırmaktır. Alfa ve Beta-1 reseptörler kalp hızını ve kalp kasılma gücünü artırır. Aynı zamanda vazokonstriksiyona neden olur(3,4,7,10,11).

Tüm kardiyotonik ajanlar değerlendirildiğinde, genellikle dirençli hipotansiyonu olan hastalarda ilk seçenek norepinefrindir. Norepinefrin aynı zamanda bir dopamin prekürsörüdür. Dozu 1-30 micogram/dk infüzyon dozuyla önerilir. Ciddi bradikardisi ön planda olan hastalarda ilk tercih olarak dopamin tercih edilebilir. Kardiyojenik şokta standart şok (10-20 µg/kg/dk) dozundan verilebilir. Dopaminin taşikardi etkisi daha belirgindir. Fakat bu hastalarda *pacemaker* geciktirilmeden takılmalıdır. Akut akciğer ödemi ya da ciddi baskılı ventrikül fonksiyonları olan hastalarda norepinefrin ile dobutamin kombine olarak verilebilir. Tüm pozitif inotrop tedaviye rağmen hipotansiyonu düzeltilemeyen hastalara adrenal infüzyonu (1-10 µg/dk) öneren yayınlar vardır(3,4,6,7,13,17).

Ciddi KKB zehirlenmelerinde tedaviye dirençli olguların tedavisinde Amrinon'un başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir(21). Amrinon hücre içi c-AMP yıkımını önleyerek (kardiyak fosfodiesteraz inh) c-AMP'yi artırır. Esas faydası pozitif inotropik etkisidir. Amrinon 750 µg/kg bolus verilir. Bu dozu takiben 5-10 µg/kg/dk dozunda infüze edilir.

Verapamil toksisitesinde bütün çabalara rağmen yanıtız hastalarda Aminopiridin uygulaması akla getirilmelidir. Aminopiridin bir potasyum kanal blokeridir. Multipl skleroz tedavisinde kullanılır. 10-50 µg/kg/h dozunda infüze edilir(21).

Medikal tedaviye yanıtız hipotansiyon ve bradikardi, AV tam blok gelişen hastalarda elektriksel kardiyak pace maker (geçici kalp pili) kalp hızının düzeltilmesinde elzemdir. Dakikada 40 atımın altında kalp hızı ve şoklu hastalarda zaman kaybetmeden uygulanmalıdır.

Her türlü kardiyotonik ajana rağmen hastanın hipotansiyonu ile mücadele edilemiyorsa intraaortik balon pompası önerilmektedir(22). Literatürde tedavi sırasında akut solunum yetmezliği tablosu gelişen seçilmiş hastalarda (Nonkardiyojenik pulmoner ödem, ALI, ARDS), ECMO (ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu) uygulaması sonrası başarıyla tedavi edilen hastalar mevcuttur(23-25).

Antidotlar

Kalsiyum:

KKB aşırı alımı tedavisinin ilk basamağında antidot olarak kalsiyum tuzları önerilmektedir. Kalsiyum klorür, kalsiyum glukonata tercih edilmelidir, çünkü daha fazla iyonize kalsiyum konsantrasyonu sağlar. Yetişkinlerde Kalsiyum klorür'ün %10'luk solüsyonundan 10 ml, 100 ml SF içerisinde infüzyon şeklinde (en az 5 dk, tercihen 10 dk) santral venöz

kateterden verilir. Kalsiyum klorid'in olmadığı durumlarda, kalsiyum glukonat kullanılabilir. Kalsiyum glukonatin 30 ml'si, 100 cc SF içinde, 10 dk'da verilebilir. Yanıt vermeyen hastalarda 20-30 dk sonra aynı dozlar tekrar edilebilir. Yanıt vermiyorsa tekrar 3. dozu vermeden önce, plazma kalsiyum düzeyi görülerek, iyonize plazma kalsiyumu 2-3 meq/L arasında olacak şekilde infüzyona devam edilebilir. Artan plazma kalsiyum konsantrasyonu, kardiyak iletimi ve kontraksiyonu artırır. Çünkü kalsiyum iyonları doğrudan kapalı olmayan L tipi kanallara gider. Eğer kalsiyum kanalları tamamen kalsiyum kanal blokerleriyle (verapamil, diltiazem) doyurulmuşsa L tipi kanallarda %100'e yakın kapalı olacaktır ve yüksek plazma kalsiyum seviyesi kardiyak fonksiyonları arttırmayacaktır.

Kalsiyum infüzyonu kusmaya, akut ritm bozuklukları (özellikle hızlı verildiğinde, asistole kadar varan) ve lokal irritasyona neden olabileceğinden infüzyon esnasında komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır(3,4,6-8,10,13,17).

Glukagon:

Kalsiyum infüzyonuna klinik cevap yetersiz ise hastanın hipotansiyonu devam ediyorsa tedaviye glukagon eklenmelidir. Glukagonun hızla kronotropik ve inotropik cevaba neden olması beklenir. Glukagon spesifik bir membran reseptörüne bağlanır. G proteinini stimüle eder. Bu da siklik adenosin monofosfatı (c-AMP) artırır. Artan c-AMP protein kinazı aktifler, protein kinaz, L tipi kalsiyum kanallarının fosforillenmesine neden olur. Bu fosforillenme sonucu da L tipi kalsiyum kanallarının açıklığı artar. Bu kanalların açılmasına bağlı olarakta hastanın şok bulgularında düzelmeye görülür. Glukagonun ilk dozları 1mg'dan başlayarak 3-5 mg (50 µg /kg) iv olarak uygulanır. Piyasada 1 mg'lık hipokitleri mevcuttur. Etkisi 1-2 dk da ortaya çıkar. Yanıt yoksa 10 dk arayla tekrar denenebilir. Kan basıncı ve nabızda artış olursa 2-5mg/saat infüzyona geçilebilir. (maks. dozu 15 mg'dır.) Bulantı-kusma en sık görülen yan etkidir. Tedavide ondansetron uygulanabilir(3,4,6-8,10,13,17).

İnsülin:

Yüksek doz insülin infüzyonu verapamil toksisitesinde hızlandırılmış karbonhidrat oksidasyonu, myokardiyal mekanizmaları etkileyerek direkt pozitif inotropik aktiviteye neden olduğu söylenmektedir. Yüksek doz insülin tedavisi, (IV) bolus 1,0 ünite/kg, takiben 0,5 – 1,0 ünite/kg/saat infüzyon önerilmektedir. Fakat gelişecek hipoglisemi ve hipokalemi için hastalara mutlaka insülini glikozlu mayilerle ve potasyumla kombine etmek gerekir (GİK: Glikoz, insülin, potasyum'lu mayi). Hastaların kan şekeri ve potasyum düzeyi izlenmelidir. İdrar çıkarmayan şoktaki hastalarda, insülin yıkımı uzatarak, saatler sürebilir. Bu nedenle insülin tedavisi sonrası özellikle şok kliniği devam eden hastalarda dirençli hipoglisemileri önlemek için çok sıkı kan şekeri monitörizasyonu oldukça önemlidir(26-28).

Lipid Emülsiyon Tedavisi:

İntravenöz lipid tedavisi literatürde ilk olarak lokal anestezi toksisitesine bağlı arrest olan bir vakada kullanılmış ve hastanın yaşama dönmesi sağlanmıştır. Bu tedavi ile yağda çözünen ilaç zehirlenmelerinde belki de çığır açacak bir gelişme ve başarı elde edilmiştir. Bu uygulama doğrultusunda ilerleyen zamanlarda intravenöz lipid tedavisi, ciddi toksite yaratarak morbidite ve mortaliteye

neden olabilen lipofilik özelliğe sahip verapamil gibi kardiyovasküler ilaç zehirlenmelerinde kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Lipid emülsiyonlarının etkinliğini açıklamakta kullanılan en olası teori “Yağda Çökme” teorisi. Dolaşımdaki yağda çözünen toksik maddeleri hapsedip, emülsiyon içerisinde çökmesini sağladığı, ilacın serbest kan düzeyini azalttığı düşünülmektedir. Aynı zamanda miyokardiyal hücrelere yağ asidi substratı sağlar ve miyokardiyal hücrelerde kalsiyum iyon membran kanallarının fonksiyonunu iyileştirir, böylece inotropi ve kronotropinin arttığı belirtilmektedir. Bu konuda literatürde yapılmış hayvan deneyleri incelendiğinde; Bania ve arkadaşlarının 14 köpek modelini kapsayan çalışmada, her köpeğe saatte 6 mg/kg’dan başlayıp saatte 2 mg/kg’a düşecek şekilde verapamil uygulamıştır. Toksikite geliştikten sonra köpeklere atropin ve kalsiyum klorid başlanmıştır. Bu tedaviyi alan köpekler 2 gruba ayrılmış; yarısına serum fizyolojik, diğer yarısına da 7 mg/kg’dan %20’lik lipid emülsiyonu uygulanmıştır. Sonuçta intravenöz lipid emülsiyonuyla standart resüsitasyon yöntemlerinin birlikte kullanımının, ortalama arteriyel basıncı ve yaşam oranını, standart resüsitasyon yöntemlerine göre arttırdığı gösterilmiştir(6,28–32).

%20 Lipid emülsiyon solüsyonu,

- Kardiyak arrestte, iv bolus 1-1.5 mL/kg, her 3-5 dk da bir toplam 3 doz
- Yaşayan hastalarda (hasta arrest değilse) aynı dozda solüsyonun daha yavaş infüzyonu önerilmektedir. (Solüsyonun 10-20 dk verilmesi, yan etki insidansını, özellikle hızlı infüzyon sırasında gelişen ani göğüs ağrısı, bilinç değişiklikleri gibi etkileri ciddi miktarda azaltmaktadır.) Başlangıç yavaş bolus dozu takiben yanıt yoksa tekrar verilebilir. Tekrarlayan dozların toplamının 10-12 mL/kg’ı geçmemesi önerilmektedir. Fakat kesin belirlenmiş bir doz şeması yoktur(31,32).
- İlacın yan etkileri incelendiğinde, çok hızlı verildiğinde (arrest olmayan, yaşayan şoktaki hastalarda) özellikle göğüs ağrısı, SSS toksisitesi, nöbet gibi bulguların geliştiği gözlenmiştir. Onun dışında; hipertrigliseridemi, yağ embolisi, enfeksiyon, hipersensitivite reaksiyonları, pankreatit gibi durumlar yanetki profili içinde yer almaktadır(31,32).
- Literatürde lipid tedavisi ile başarıyla tedavi edilen vaka ve vaka serileri mevcuttur(6,7,10,13,28–32).

İlaç eliminasyonunun artırılması: Destekleyici tedavi, antidot ve kardiyotonik tedaviye rağmen, medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalara, gecikmeden ekstrakorporeal çıkarım metotları uygulanması önerilmektedir. KKB ilaçların hemen hemen hepsinin proteinlere bağlanma oranı yüksek olup yağda eriyen ilaçlardır. Karaciğerde metabolize olurlar. O nedenle medikal tedaviye yanıtız hastalarda total plazma değişiminin (Total Plasma Exchange, TPE) tedaviye eklenmesi düşünülmelidir(3,7,10,13,32). Hemodializ ve sürekli veno-venöz hemofiltrasyon (CVVH), bu ilaçların yoğun olarak proteinlere bağlanması nedeniyle önerilmese de akut böbrek yetmezliği, ciddi metabolik asidoz gelişen hastalarda medikal tedavi sürecinde kullanılabilmektedir(3,6,7,10,13). Literatürde *Molecular*

Adsorbents Recirculating System (MARS) ile albümin diyalizi yapıp başarıyla tedavi edilen olgular mevcuttur (33).

Taburculuk

Önemsiz miktarda ilaç alan, normal kalp hızı, normal kan basıncı olan ve semptomları olmayan hastalar 12 saat gözlemlendikten sonra taburcu edilebilir. Yavaş salınımlı preparatlarla zehirlenenler, ya da yarı ömrü 12 saatten fazla olan dihidropiridinlerle zehirlenen hastalar 24 saat takip edilmelidir. Bu süre sonucunda kalp hızı ve kan basıncında herhangi bir değişiklik yoksa taburcu edilebilir(3,4).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek Beyanı: Yazarlar finansal destek bildirmemiştir.

Yazarların Katkısı: Yazarlar yazının hazırlanmasında eşit katkı sunmuşlardır.

Etik Beyan: Yazarlar araştırma ve yayın etiğine uyduklarını beyan ederler.

Kaynaklar:

1. Christensen MB, Petersen KM, Bøgevig S, et al. Outcomes following calcium channel blocker exposures reported to a poison information center. *BMC pharmacology & toxicology* [Internet]. 2018 Nov 27 [cited 2022 Feb 9];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482251/>
2. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *The American journal of emergency medicine* [Internet]. 2003 [cited 2022 Feb 9];21(5):353–421. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523881/>
3. Calcium channel blocker poisoning - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/calcium-channel-blocker-poisoning>
4. DeRoos F. Calcium channel blockers. In: Goldfrank’s Toxicologic Emergencies. 8th ed. New York; 2006.
5. Scholz H. Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovascular drugs and therapy* [Internet]. 1997 [cited 2022 Feb 9];10 Suppl 3(SUPPL. 3):869–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9126675/>
6. Açıklan A. Kalsiyum Kanal Blokerleri. In: Satar S, editor. Klinik toksikoloji tanı ve tedavi rehberi. Adana: Çukurova Nobel Tıp Kitabevi; p. 171–7.
7. Wong A, Hoffman RS, Walsh SJ, et al. Extracorporeal treatment for calcium channel blocker poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 9];59(5):361–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555964/>
8. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *British journal of clinical pharmacology* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Feb 9];81(3):453–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26344579/>
9. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2022 Feb 9];63(19):1828–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16990629/>
10. St-Onge M, Dubé PA, Gosselin S, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: A systematic review. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa)* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Feb 9];52(9):926. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24245158/>
11. Calcium Channel Blockers | Tintinalli’s Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 9e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2022 Feb 9]. Available from:

- <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2353§ionid=220745408>
12. Levine M, Boyer EW, Pozner CN, et al. Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil. *Critical care medicine* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Feb 9];35(9):2071–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17855820/>
 13. St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, et al. Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Critical care medicine* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Feb 9];45(3):e306–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27749343/>
 14. Proano L, Chiang WK, Wang RY. Calcium channel blocker overdose. *The American journal of emergency medicine* [Internet]. 1995 [cited 2022 Feb 9];13(4):444–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7605536/>
 15. Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug safety* [Internet]. 2003 [cited 2022 Feb 9];26(2):65–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12534324/>
 16. Kerns W, Kline J, Ford MD. Beta-blocker and calcium channel blocker toxicity. *Emergency medicine clinics of North America*. 1994 May;12(2):365–90.
 17. Elenhorn J.M, Schonwald S, Ordog G, et al. Elenhorn's medical toxicology. Second Edition. 532–540 p.
 18. Thanacoody R, Caravati EM, Troutman B, et al. Position paper update: whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Feb 9];53(1):5–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25511637/>
 19. Ashraf M, Chaudhary K, Nelson J, et al. Massive overdose of sustained-release verapamil: a case report and review of literature. *The American journal of the medical sciences*. 1995 Dec;310(6):258–63.
 20. Ehrling T, Heusch G. Dihydropyridine calcium antagonists: beneficial or adverse effects in the setting of myocardial ischaemia/reperfusion? *Cardiology* [Internet]. 1997 Jan 1 [cited 2022 Feb 9];88 Suppl 1:3–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9118166/>
 21. Magdalan J, Kochman K, Antończyk A, et al. [Successful treatment by 4-aminopyridine of three cases of severe verapamil poisoning]. *Przegląd lekarski*. 2003;60(4):271–3.
 22. Report C, Welch CD, Knoerzer RE, et al. THE JOURNAL OF EXTRACORPOREAL TECHNOLOGY Verapamil and Acebutolol Overdose Results in Asystole: Intra-Aortic Balloon Pump Provides Mechanical Support.
 23. Vignesh C, Kumar M, Venkataraman R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Drug Overdose: A Clinical Case Series. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Feb 9];22(2):111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3042452/>
 24. Durward A, Guerguerian AM, Lefebvre M, et al. Massive diltiazem overdose treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* [Internet]. 2003 [cited 2022 Feb 9];4(3):372–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12831424/>
 25. Babatasi G, Massetti M, Verrier V, et al. [Severe intoxication with cardiotoxic drugs: value of emergency percutaneous cardiocirculatory assistance]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 2001 Dec;94(12):1386–92.
 26. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, et al. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*. 2011 Apr;49(4):277–83.
 27. Fadhlillah F, Patil S. Pharmacological and mechanical management of calcium channel blocker toxicity. *BMJ case reports*. 2018 Aug 27;2018.
 28. Sin JH, Tom A, Toyoda A, et al. High-dose intravenous lipid emulsion affecting successful initiation of continuous venovenous hemofiltration and extracorporeal membrane oxygenation. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*. 2018;56(2):149–50.
 29. Bania TC, Chu J, Perez E, et al. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2007 Feb;14(2):105–11.
 30. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation*. 2009 May;80(5):591–3.
 31. Weinberg GL, Riou B. Lipid Emulsion Infusion. *Anesthesiology*. 2012 Jul 1;117(1):180–7.
 32. Sebe A, Dişel NR, Açıkalin Akpınar A, et al. Role of intravenous lipid emulsions in the management of calcium channel blocker and β -blocker overdose: 3 years experience of a university hospital. *Postgraduate Medicine*. 2015 Mar 4;127(2):119–24.
 33. Pichon N, Dugard A, Clavel M, et al. Extracorporeal albumin dialysis in three cases of acute calcium channel blocker poisoning with life-threatening refractory cardiogenic shock. *Annals of emergency medicine*. 2012 Jun;59(6):540–4.