

Sabit Dozlu Kombine Antihipertansif Ajanlarla Zehirlenme: Olgu Sunumu

Fixed Dose Combined Antihypertensive Agents Poisoning: Case Report

Sevdegül KARADAŞ¹, İrfan AYDIN¹, Mustafa TUNCER², Yemlihan CEYLAN²

*1 Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Van
2 Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Van*

ABSTRACT

Poisonings are constituted a substantial part of the emergency department. Combined use of antihypertensive drugs in the treatment of essential hypertension is common. Using of these drugs for suicide does not seen so common. One of these combined drugs which are used in clinic is Angiotension Converting Enzyme inhibitors and calcium channel blockers. Sinus bradycardia, severe hypotension an AV blocks can be seen due to excessive using of these drugs. More serious outcome may occur if these conditions do not treated immediately. In this study, we aim at discussing the case of 17-year-old patient in the light literature, who took 13 units of Tarka ® forte tablets (240 mg + 4 mg Verapamil Trandolapril) in order to commit suicide and applied to our emergency department with AV complete block development of the syncope.

Keywords: Emergency Department Combined Antihypertensive Drugs, Poisoning.

Received : 15.02.2010 **Accepted :** 30.06.2010

ÖZET

Zehirlenmeler acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Kombine antihipertansif ilaçların esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanımı yaygınlaşmaktadır, ancak bu ilaçların intihar amaçlı aşırı alımı sık görülmemektedir. Kombine tedavi seçeneklerinden biri de anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleridir. Bu ilaçların aşırı alınımına bağlı sinus bradikardisi, ciddi hipotansiyon ve AV bloklar görülebilir. Bunlar zamanında ve etkin şekilde tedavi edilmezse ciddi sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu çalışmada, Tarka forte tablet® (240 mg Verapamil + 4 mg Trandolapril) adlı ilaçtan 13 adet özkıyım amaçlı alan, AV tam blok gelişen ve senkop nedeniyle acil servisimize başvuran 17 yaşında bir hastanın literatür ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Acil Servis, Kombine Antihipertansif Ajanlar, Zehirlenme.

Başvuru Tarihi : 15.02.2010 **Kabul Tarihi :** 30.06.2010

Yazışma Adresi/Corresponding to:
Dr. Sevdegül Karadaş
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı 65000 Van - Türkiye
e-mail: sevdegulkaradas@yahoo.com.tr
Tel: 0 534 987 03 31

GİRİŞ

Günümüzde hipertansiyon kontrolünde tek ilaç tedavisinin etkinliğini artırması ve diğer pek çok avantajları nedeniyle monoterapi yerine daha çok kombine tedaviler tercih edilmektedir. Kombine tedavi seçeneklerinden biri de anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleridir ⁽¹⁾. Son yıllarda bu ilaçların aşırı alımına bağlı zehirlenmeler artmaktadır ⁽²⁾. Verapamil aşırı alındığında, negatif inotropik etkileri daha fazla olduğundan kardiyotoksik etkileri diğer KKB göre daha ciddidir. Verapamil ve diltiazem zehirlenmesi olan hastalarda sinüs bradikardisi, çeşitli derecelerde atrioventriküler bloklar ve hipotansiyon görülür ^(3,4). Ayrıca, KKB zehirlenmelerinde mental durum değişikliği, metabolik asidoz, hiperglisemi, sinüs arresti, inatçı şok, hipokalemi, organ perfüzyonunun azalmasına bağlı baş dönmesi, nöbet, pulmoner ödem görülebilir ⁽²⁾. KKB zehirlenmesinin tedavisinde; destekleyici bakım, mide lavajı, kardiyak fonksiyonları artırmak için ise kalsiyum glukonat, glukagon ve insülin gibi spesifik antidotlar kullanılır. Dopamin, dobutamin, pace-maker ve intraaortik balon pompası da bu amaçla kullanılabilir ^(2,3).

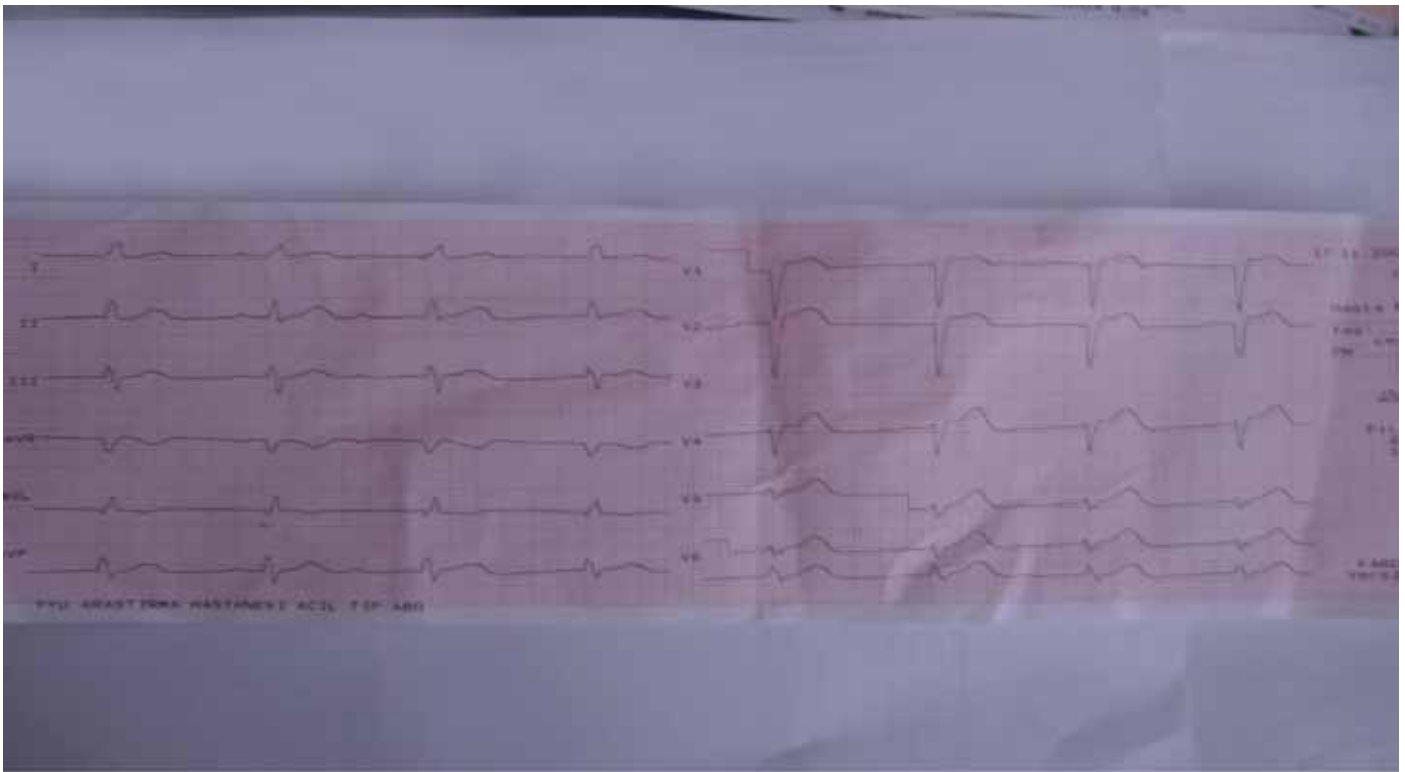
ACE inhibitörleri ise hipertansiyon, kronik kalp yetmezliği ve kardiyovasküler riski önlemede kullanılır ⁽⁵⁾. Yan etkileri hipotansiyon, anjiyoödem, döküntü, anaflaksi, öksürük, ilaç ateşi, proteinüri, glomerülopati, nötropeni, agranulositozu kapsar ⁽⁶⁾. Aşırı doz alımında en belirgin olan bulgu hipotansiyondur. Tedavisinde normal salin ve gerekirse vazopressör ajan kullanılır ⁽⁵⁾.

Bu olgu sunumunda amacımız, içinde yavaş salınımlı bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamil ve hızlı salınımlı bir ACE inhibitörü olan trandolapril (Tarka forte tablet®; 240 mg Verapamil+ 4mg Trandolapril) benzeri ilaçları tanımlamak ve bunların aşırı dozlarının ne gibi durumlara yol açtığını tartışmaktır.

OLGU SUNUMU 1

17 yaşında, (Ağırlık:60 kg, Boy:160 cm) bayan hasta ilaç ze-

hirlenmesi, senkop ve şuur bulanıklığı nedeniyle acil servisimize dış merkezden sevkli olarak getirildi. Anamnezinde hastanın, babasının hipertansiyon için kullandığı Tarka forte tablet® (240 mg Verapamil + 4 mg Trandolapril) adlı ilaçtan akşam saat 22:30 sıralarında özkıyım amaçlı 13 adet aldığı ve evde baygın halde bulunup, yakınları tarafından hastaneye götürüldüğü öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde sürekli kullandığı bir ilaç olmadığı, 2 ay öncesinde psikolojik bir rahatsızlık nedeniyle psikiyatri doktoruna gittiği, fakat ilaç tedavisi önerilmediği ifade edildi. Ayrıca 2 yıldır 10 adet/gün sigara kullandığı tespit edildi. Dış merkezde hastaya mide lavajı yapıldı, aktif kömür verildiği takiplerinde genel durumunda düzelleme olmamasından dolayı alımdan yaklaşık 7 saat sonra acil servisimize sevk edildiği öğrenildi. Hastanın yapılan fizik muayenesinde; genel durumu orta, bilinci letarjik, dinlemekle kalp sesleri ritmik ve bradikardikti. Tansiyon:70/30 mmHg, Nb:40 /dk, SS:18/dk, cilt rengi soluk, terli, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın mide lavajı tekrar yapıldı ve 1 g/kg aktif kömür verildi. Çekilen EKG'sinde A-V tam blok saptandı (Şekil 1). Laboratuvar sonuçlarında; Beyaz küre: 25600 /mm³, Hemoglobin: 13.2 g/dL, Platelet: 418000 /µL; kreatin kinaz (CK): 427 U/L, CK-MB: 76 U/L, glukoz: 159 mg/dl, Kreatinin: 1.92 mg/dl, BUN: 20 mg/dl venöz kan gazında pH:7.25, PCO₂: 38 mmHg, PO₂: 53 mmHg, HCO₃:16 mmol/L, BE:-10 mmol/L, SaO₂: % 82; aPTT: 30.8 sn, PT:15.5 sn, İNR:1.2 idi ve diğer biyokimyasal değerleri normal saptandı. Hastaya 1000 ml % 0,9 NaCl solüsyonu infüzyonuna başlandı, 1 amp. Ca ampul® %10 (Calcium glukonat levulinat, Adeca) verildi, 5 µ/kg/dk'dan Dopmin amp® (Dopamine HCl, Drogsan) başlandı. Hastanın EKG'sinde AV tam blok devam etmesi üzerine hastaya geçici pacemaker takılıp (Pacemaker ayarları rate ppm:80 sence mV:4 amplitüd V:4.0) hospitalize edildi. Takılan pacemaker yaklaşık 10 saat sonra hastanın kalp ritminin sinüs ritmine dönmesi ile çıkarıldı. Günlük takibinde hastaya 2000 ml %0,9 NaCl ve 2000 ml% 5 Dekstroz solüsyonu verildi. Yatışının ikinci gününde klinik ve laboratuvar bulguları dü-



zelen hasta 3. gün şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Sabit doz kombine antihipertansif ilaçlarla olan zehirlenmelerde, hastaların yönetimi hakkında yeterli veri ve standardizasyon olmaması acil servis ve diğer bölümdeki doktorlar arasında tartışmalara sebep olmaktadır⁽¹⁾. Sabit doz kombinasyonlarının toksik etkileri üzerine yayınlanan raporlar, KKB veya ACE inhibitörlerinin tek başına doz aşımında beklenenden farklılık göstermektedir. Gokel ve arkadaşları, sabit doz kombinasyonu verildikten, sırasıyla 4. ve 10. saatten sonra rabdomiyoliz ve trombotik mikroangiopati (TMA) ile birlikte akut böbrek yetmezliği gelişen 2 hasta raporu sunmuştur. Bunlardan sadece bir hasta klasik hipotansiyon ve bradikardi semptomları ile başvurmuştur^(3,4). Bizim olgumuzda hafif kreatin kinaz (CK) ve CK-MB artışının haricinde laboratuvar değerlerinde TMA sendromunu destekleyen bulgu yoktu.

Batalis ve arkadaşlarının tanımladığı sıra dışı bir verapamil-trandolapril toksisite vakasında, hastanın Tarka® doz aşımından yaklaşık 12 saat sonra öldüğünü, toksikoloji raporunda otopside bulunan ölümcül verapamil seviyesinin 6000 ng/mL ve her iki ilacın eliminasyonunu geciktiren böbrek yetmezliği gibi ölümcül durumların olduğu bildirilmiştir⁽⁷⁾. Bizim hastamız, ilaç alımından yaklaşık 7 saat sonra hastanemize getirilmiş olup hastada hipotansiyon ve bradikardi vardı. Verapamil ve trandolapril eliminasyonunun gecikmesini ve morbidite riskinin uzamasını destekleyen yüksek serum kreatinin seviyeleri ile müracaat etti. Acil müdahale yapacak doktorların her iki komponentin ayrı ayrı klinik prezantasyonunu, kombinasyon olarak sadece sinerjistik toksik etkiler oluşturacaklarını değil, her iki komponentinde birbirinden uzak bağımsız risklerinin olduğunu göz önünde bulundurmalıdır.

Kavalcı ve arkadaşlarının yaptığı Diltizem tb® (Diltiazem HCl, Mustafa Nevzat) intoksikasyonu çalışmasında, ilk EKG'si normal (Normal sinüs ritmi) olan ve gelişinin 6. saatinde AV tam blok gelişmesi üzerine geçici pace-maker takılıp hospitalize edilen hastanın, iki gün destek tedavisinden sonra şifa ile taburcu edildiği rapor edilmiştir⁽⁸⁾.

Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon kalsiyum kanal blokerinin plazma düzeyini azaltarak yararlı olmaktadır. Bazen de intraaortik balon pompası gerekebilmektedir⁽²⁾. Mevcut vakada intraaortik balon pompası, hemodiyaliz ve hemoperfüzyon kullanılmamıştır. Pace-maker ile hasta stabilize edilmiştir.

Yapılan çalışmalar glukagon ve hiperinsülinemi-öglisemi tedavisinin (HIET), KKB zehirlenmesinde yararlı olduğunu göstermektedir. Boyer ve arkadaşları tarafından KKB doz aşımı için hazırlanan klavuz, HIET'in sıvı replasmanı, yüksek doz kalsiyum ve vasopressörlere refrakter hastalarda kullanılması gerektiğini savunmaktadır⁽⁹⁾. Fakat bu tedavinin etkinliğini

gösteren iyi organize edilmiş insan kontrollü klinik çalışmaların olmaması, KKB ve ACE inhibitörleri sabit doz kombinasyonu yüksek doz tedavisinde ilk tedavi olarak kullanılmasını engellemektedir. Bununla birlikte ACE inhibitörleri doz aşımında görülen kardiyovasküler etkileri geri çevirmedeki HIET'in rolü henüz gösterilmemiştir. Literatürde düşük doz HIET tedavisinin başarılı bir şekilde kullanımı rapor edilmiştir⁽¹⁰⁾. Fakat bizim hastamızda direk olarak sıvı replasmanı ve pace maker takılması ile hastanın vital bulguları stabil hale geldiğinden glukagon ve HIET tedavisi yapılmamıştır.

Kalsiyum kanal blokerinin zehirlenmesinde hemodinamik olarak bradikardi ve kardiyojenik şokta olan hastaların agresif bir şekilde hemodinamik destek alması gerekmektedir. Eğer hasta bradikardik ise pace-maker endikasyonu bulunmaktadır⁽²⁾. Kombine ilaçlarla olan zehirlenmelerde halen bir tedavi protokolünün olmaması kafa karıştırıcı olmaktadır. Sonuç olarak kombine antihipertansif ilaçlarla zehirlenmelerde her iki ilacın ayrı ayrı etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cohen V, Jellinek SP, Fancher L, Sangwan G, Waksak M, Marquart E, Farahani C. Tarka(R) (Trandolapril/Verapamil Hydrochloride Extended-Release) overdose. J Emerg Med 2009 (doi:10.1016/j.jemermed.2008.10.015).
2. Heard K, Kline JA. Calcium Channel Blockers. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. Emergency medicine a comprehensive study guide. McGraw&Hill; 6th ed. 2004. p. 1108-12.
3. Gokel Y, Paydas S, Duru M. High-dose verapamil-trandolapril induced rhabdomyolysis and acute renal failure. Am J Emerg Med 2000;18:738-9.
4. Gokel Y, Paydas S, Acikalin A, Bozkurt A. High-dose verapamil + trandolapril-induced thrombotic microangiopathy. Haematologia (Budap) 2002;32: 281-5.
5. Lucas C, Christie GA, Waring WS. Rapid onset of haemodynamic effects after angiotensin converting enzyme-inhibitor overdose: implications for initial patient triage. Emerg Med J 2006;23:854-7.
6. Chanmugam A, Keith Thomasset K, Antihypertensive Agent Toxicity. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. Emergency medicine a comprehensive study guide. McGraw&Hill; 6th ed. 2004. p. 1112-7.
7. Batalis NI, Harley RA, Schandl CA. Verapamil toxicity: an unusual case report and review of the literature. Am J Forensic Med Pathol 2007;28:137-40.
8. Kavalcı C, Durukan P, Özbay Y. Kalsiyum Kanal Blokörü Zehirlenmesi: Olgu Sunumu F.Ü. Sağ. Bil. Derg 2007;21:85-86.
9. Boyer EW, Duic PA, Evans A. Hyperinsulinemia/euglycemia therapy for calcium channel blocker poisoning. Pediatr Emerg Care 2002;18:36-7.
10. Hasin T, Leibowitz D, Antopolsky M, Chajek-Shaul T. The use of low-dose insulin in cardiogenic shock due to combined overdose of verapamil, enalapril and metoprolol. Cardiology 2006;106:233-6.