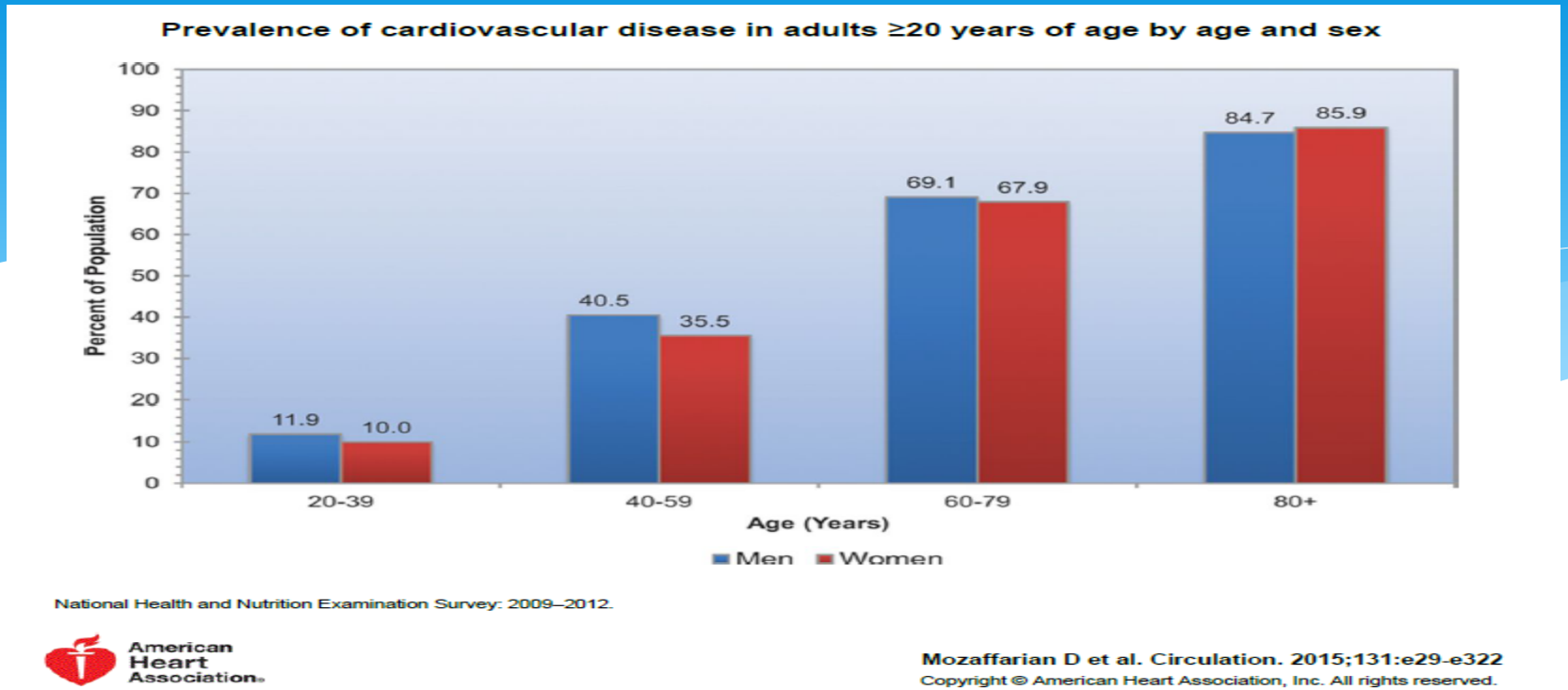
Kardiyovasküler İlaç Zehirlenmeleri

Uzm. Dr. Korhan İVELİK
Kilis Devlet Hastanesi



* Günümüzde KVS hastalıkları ve buna bağlı olarak KVS ilaç kullanımı giderek artmaktadır.
* Bu ilaçlarla olan suicid amaçlı ve yanlış kullanıma bağlı toksikasyon riskide artış göstermektedir.

Table 17A. Substance Categories Most Frequently Involved in Human Exposures (Top 25).

Substance (Major Generic Category)	All substances	%[a]	Single substance exposures	%[b]
Analgesics	298,633	11.50	193,037	9.90
Cosmetics/personal care products	199,838	7.70	192,940	9.89
Cleaning substances (household)	196,183	7.55	175,594	9.00
Sedative/hypnotics/antipsychotics	153,398	5.91	57,901	2.97
Antidepressants	109,110	4.20	45,123	2.31
Foreign bodies/toys/miscellaneous	103,737	3.99	100,632	5.16
Cardiovascular drugs	101,544	3.91	46,406	2.38
Antihistamines	99,176	3.82	70,682	3.62
Topical preparations	89,287	3.44	87,278	4.47
Pesticides	85,033	3.27	79,405	4.07
Alcohols	70,258	2.71	24,176	1.24
Vitamins	66,206	2.55	56,914	2.92
Cold and cough preparations	65,053	2.51	46,581	2.39
Bites and envenomations	61,857	2.38	61,143	3.13
Stimulants and street drugs	58,514	2.25	33,278	1.71
Antimicrobials	58,514	2.25	48,259	2.47
Hormones and hormone antagonists	56,957	2.19	38,556	1.98
Anticonvulsants	53,102	2.04	21,957	1.13
Gastrointestinal preparations	47,698	1.84	36,180	1.85
Plants	46,376	1.79	43,947	2.25
Dietary supplements/herbals/homeopathic	38,955	1.50	31,254	1.60
Chemicals	38,873	1.50	32,959	1.69
Fumes/gases/vapors	33,973	1.31	31,244	1.60
Hydrocarbons	33,081	1.27	31,031	1.59
Electrolytes and minerals	30,498	1.17	25,089	1.29

* JAMES B. MOWRY , DANIEL A. SPYKER , LOUIS R. CANTILENA JR, NAYA MCMILLAN , MARSHA FORD 2013Annual Report of the American Association of Poison Control Centers ' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report *Clinical Toxicology* (2014), **52**, 1032–1283 Copyright c 2014 Informa Healthcare USA, Inc. ISSN: 1556-3650 print / 1556-9519 online DOI: 10.3109/15563650.2014.987397

Table 18. Categories Associated with Largest Number of Fatalities (Top 25)[a].

Substance (minor generic category)	All substances	%[b]	Single substance exposures	%[c]
Miscellaneous sedative/hypnotics/antipsychotics	363	12.86	19	3.53
Miscellaneous cardiovascular drugs	301	10.67	58	10.78
Opioids	243	8.61	34	6.32
Miscellaneous stimulants and street drugs	210	7.44	44	8.18
Miscellaneous alcohols	174	6.17	12	2.23
Acetaminophen combinations	153	5.42	44	8.18
Acetaminophen alone	145	5.14	58	10.78
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)	92	3.26	4	0.74
Miscellaneous fumes/gases/vapors	89	3.15	53	9.85
Miscellaneous antidepressants	77	2.73	6	1.12
Miscellaneous antihistamines	70	2.48	5	0.93
Tricyclic antidepressants (TCA)	64	2.27	12	2.23
Acetylsalicylic acid alone	62	2.20	22	4.09
Miscellaneous muscle relaxants	60	2.13	6	1.12
Miscellaneous anticonvulsants	59	2.09	1	0.19
Miscellaneous unknown drug	52	1.84	12	2.23
Nonsteroidal antiinflammatory drugs	44	1.56	4	0.74
Anticonvulsants: gamma aminobutyric acid and analogs	39	1.38	1	0.19
Oral hypoglycemic	38	1.35	8	1.49
Miscellaneous chemicals	33	1.17	17	3.16
Miscellaneous anticoagulants	31	1.10	8	1.49
Miscellaneous hormones and hormone antagonists	30	1.06	4	0.74
Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI)	27	0.96	1	0.19
Cannabinoids and analogs	26	0.92	2	0.37
Other miscellaneous drugs	21	0.74	2	0.37

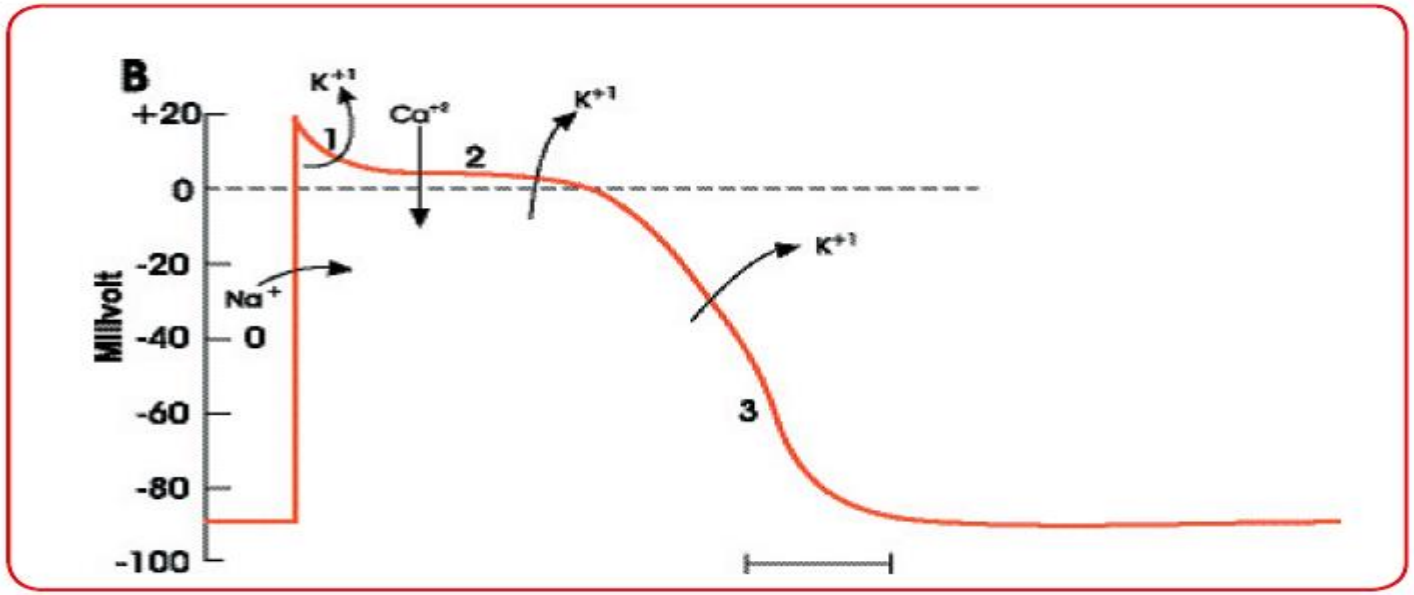
* JAMES B. MOWRY , DANIEL A. SPYKER , LOUIS R. CANTILENA JR, NAYA MCMILLAN , MARSHA FORD 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers ' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report *Clinical Toxicology* (2014), **52**, 1032–1283 Copyright c 2014 Informa Healthcare USA, Inc. ISSN: 1556-3650 print / 1556-9519 online DOI: 10.3109/15563650.2014.987397

* Verapamil
* Amlodipine
* Kardiyak glikozidler
* Diltiazem
* Metoprolol
* Carvedilol
* Propranolol

JAMES B. MOWRY , DANIEL A. SPYKER , LOUIS R. CANTILENA JR, NAYA MCMILLAN , MARSHA FORD 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers ' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report *Clinical Toxicology* (2014), **52**, 1032–1283 Copyright c 2014 Informa Healthcare USA, Inc. ISSN: 1556-3650 print / 1556-9519 online DOI: 10.3109/15563650.2014.987397

Ca^{+2}Kanal Blokörleri

* Ca^{+2} düz kas ve kalp kası için uyarıcıdır.



ŞEKİL: MİYOKARD HÜCRESİ AKSİYON POTANSİYELİ FAZLARI

* Ca^{+2}kanal blokerleri L tipi kalsiyum kanalının alfa subünitine bağlanır. Kanalın kapanmasına neden olarak faz-2 depolarizasyon boyunca kalsiyumun hücreye girmesini azaltır.

Ca^{+2}Kanal Blokörleri

* Periferik vazodilatör
* - İnotrop (verapamil)
* - Kronotrop
* - Dromotrop

Ca^{+2}Kanal Blokörleri

Ca^{+2} kanal blokerleri 3 ana sınıfta incelenir:

1-Fenilalkilaminler (verapamil)

2-Benzotiazepinler(diltiazem)

3-Dihidropiridinler(nifedipin)

Ca^{+2}Kanal Blokörleri

* Migren
* Raynaud hastalığı
* Özefagus spazmı
* Pulmoner HT…

Ca^{+2}Kanal Blokörleri

* Uzun dönem Ca kanal blokeri alan erişkinlerde, günlük düzenli aldıkları dozlarının iki katını aldıkları taktirde hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak ileti anormallikleri gelişebilir.

Tablo 1. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Özellikleri

İlaç	Yarılanma ömrü (saat)	Ağızdan tedavide günlük en yüksek doz	Başlıca etki yerleri*
Amlodipin	30-50	Yetişkin: 10 mg Çocuk: 0,6 mg/kg	Damarlar
Felodipin	11-16	Yetişkin: 20 mg Çocuk: 0,6 mg/kg	Damarlar
İsradipin	8	Yetişkin: 20 mg Çocuk: 0,8 mg/kg	Damarlar
Nifedipin	2-5	Yetişkin:180 mg Çocuk: 3 mg/kg	Damarlar
Nisoldipin	4	Yetişkin: 60 mg Çocuk: Bilinmiyor.	Damarlar
Nitrendipin	2-20	Yetişkin:80 mg Çocuk: Bilinmiyor	Damarlar
Verapamil	2-8	Yetişkin: 480-720 mg Çocuk: 8 mg/kg	Kalp, Damarlar
Bepridil	24	Yetişkin: 300-400 mg Çocuk: Bilinmiyor	Kalp, Damarlar
Diltiazem	4-6	Yetişkin: 360-540 mg Çocuk: 3,5 mg/kg	Kalp, Damarlar
Nikardipin	8	Yetişkin: 120 mg Çocuk: Bilinmiyor	Kalp, Damarlar

*Yüksek dozlarda seçicilik kaybolabilir.

Ca^{+2}Kanal Blokörleri

SEMPTOM

- Senkop
- Sersemlik hissi
- Göğüs ağrısı
- Çarpıntı
- Terlemeye
- Flushing
- Zayıflık
- Periferik ödem
- Solunum güçlüğü
- Konfüzyon
- Baş dönmesi
- Baş ağrısı
- Mide bulantısı
- Kusma

Ca^{+2}Kanal Blokörleri

* BULGU
- Bradikardi
- Hipotansiyon
- Bilinç düzeyi değişiklikleri

- Ekg değişiklikleri
- Bradikardi, taşikardi
- Birinci, ikinci ya da üçüncü derece atriyoventriküler (AV) blok (verapamil)
- Dal bloğu
- Nonspesifik ST-T dalga değişiklikler

Ca^{+2}Kanal Blokörleri

- Hipoksik ensefalopti
- İnme
- Mezenter iskemi
- İleus
- Non kardiyojenik pulmoner ödem
- Kardiyojenik pulmoner ödem (kristaloid inf.)
- Aspirasyon pnömonisi

Ca^{+2}Kanal Blokörleri

Laboratuar

* Biyokimya Hiperglisemi, Hipokalemi

* Kan gazı ⇧ Anyon açıklı ⇩ HCO_3 metabolik asidoz
  Laktat<3

* Toksikolojik tarama

Ca^{+2}Kanal Blokörleri

Görüntüleme

* BBT : santral nedenler
* PAAC : kalp boyutları ve KKY
* ADBG : ileus
* Batın USG : mezenter iskemi
* EKO : kalp kontraktilitesi

Ca^{+2}Kanal Blokörleri

Ayırıcı Tanı

* Kafa travması
* Pons kanamaları
* Sepsis
* Şok
* Alerjik reaksiyon
* Tamponad ve tansiyon pnömotoraks
* Perikardit
* Hipotiroidi
* Laktik Asidoz
* Miyokard infarktüsü
* Diğer Toksikolojik ajanlar

Beta Blokör

* Hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler bozuklukların tedavi edilmesinde geleneksel rolüne ek olarak

Migren baş ağrısı

Hipertiroidizm

Glokom

Anksiyete

Tremor…..

Beta Blokör

* Beta blokörler hücre içine Ca girişini azaltarak miyosit aktivitesini ve vasküler düz kas kontraksiyonunu ayarlar.

* Hasarlı myokardın yaptığı işi azaltır.

Beta Blokör

* Reseptör seçiciliği
* Na kanal blokajı
* Yağda çözünürlüğü (propranolol)
* Protein bağlanması

Beta Blokör

* Hem merkezi hem periferik reseptörlerde üzerinde etki katekolaminlerin yarışmalı inhibitörleri olarak hareket ederler.
* Beta1 reseptör blokajı kalp hızı, kan basıncı, miyokard kontraktilitesini ve miyokard oksijen tüketimini azaltır.
* Beta2-reseptör blokajının kan damarları, bronşlar, sindirim sistemi ve üriner sistem düz kaslarının gevşemesini engeller. Buna ek olarak, beta-adrenerjik reseptör antagonizması hipoglisemiye neden olabilir.

Beta Blokör

* 2012 yılında 10691 vaka bildirilmiş.

Tablo 2. Beta Reseptör Blokörlerinin Eşik Zehirlenme Dozları

İlaç	Yetişkin (mg)	Çocuk (mg/kg)
Asebutolol	> 600	> 12
Atenolol	> 200	> 2
Karvedilol	> 50	> 0.5
Labetalol	> 400	> 20
Metoprolol	> 400	> 2.5
Nadolol	> 320	> 2.5
Propranolol	> 240	> 4
Sotalol	> 160	> 4
Timolol	> 30	Güvenli dozu yok

Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Bailey JE, Ford M. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. Dec 2013;51(10):949-1229.

Beta Blokör

- Kan şekeri
- Elektrolitler, BFT
- Kardiyak markerlar
- Kan gazı
- PAAC
- EKG:

✓ Sinüs bradikardisi
✓ Uzamış PR
✓ Atriyoventriküler kavşak ritmi
✓ QRS kompleksinin genişletilmesi
✓ Atriyoventriküler blok
✓ Idioventriküler ritim
✓ Asistoli

Beta Blokör

* Bradikardi
* Hipotansiyon
* Hipotermi
* Hipoglisemi
* Koma
* Mental durum baskılanması
* Nöbetler (Propranolol)
* Bronkospazm
* Şok

Beta Blokör

* Epidural Hematom
* Hiperkalemi
* Menenjit
* Şok
* Torsade de Pointes (sotalol)
* Toksisite

TEDAVİ

HASTANE ÖNCESİ

* ABC
* Güvenli damar yolu
* Monitorizasyon
* KusturMA
* Atropin???
* Glukagon (yetişkinler: 5-15 mg IV) ampirik
* Serum fizyolojik
* IV kalsiyum glukonat (en fazla 4 g) IV kalsiyum klorür (1 g)

TEDAVİ

* Aktif kömür: İlk 1 saat içinde verilmeli, uzamış salınımlı tabletlerde 4 saate kadar uzatılabilir.
* Uzamış salınımlı tabletlerde gözlem süreside uzatılmalıdır.
* Kendi ilacını almış doz aşımı olan hastalar asemptomatik ise gözlem de takip edilebilir.
* Standart tedavi alanlarda doz aşımına bağlı 6-12 saat, uzamış salınımlı tabletlerde 24-36 saat gözlem.

TEDAVİ

* Kalsiyum glukonat % 10 luk çözelti 30 mL yetişkinlerde IV 10-15 dakika içinde uygulanabilir.
* 15-20 dakika ara ile 3 doz tekrar edilebilir, sonrasında Ca düzeyine bakmak gerekir.
* Kalsiyum glukonat önerilen pediatrik doz 60 mg / kg.
* Kalsiyum klorür (1-4 g) tercihen, santral yoldan yavaş infüzyon ile verilmesi önerilir. 2-6 gr/sa infüzyon dozu.

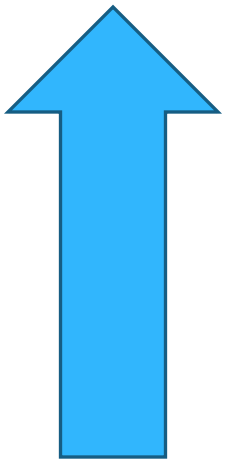
TEDAVİ

* Glukagon : Myokardiyal adenilat siklaz aktivasyonu
* 5-10 mg (0.05-0.1 mg/kg) bir başlangıç IV bolus dozundan sonra yanıt alınamazsa bolus dozu tekrar edilebilir, yanıt alınırsa 5-10 mg/saat infüzyon ile devam edilebilir.
* Kusma ve hiperglisemi***

Doyon S, Roberts JR. The use of glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann Emerg Med*. Jul 1993;22(7):1229-33.

TEDAVİ

* Adrenerjik ajanlar:
  - Norepinefrin
  - Dopamin
  - Epinefrin
  - İzoproterenol
  - Dobutamin



* *DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. Toxicol Rev. 2004;23(4):223-238.*

TEDAVİ

* İnsülin: + inotropik, artmış Ca girişini ve myokardın enerji kaynağı olarak karbonhidrat kullanımında iyileşmeyi sağlar.
* 1 Ü/kg regüler insülin bolus
* 0,5-1 ü/kg/s infüzyon, 200 ml/s % 10 glukoz infüzyonu
* Başlangıçta 20 dk ara ile KŞ kontrolü sonrasında ara uzatılabilir.
* K takibi

Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. Apr 2011;49(4):277-83.

TEDAVİ

* Lipid Emülsiyon Tedavisi: Kullanımı giderek artmakta ve yeni çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle verapamil toksikasyonun da sağkalımı arttırdığı gösterilmiş.
* Hayvan modellerinde katkısı gösterilmiş, insanlarda daha çok vaka bildirimleri yapılmıştır.
* 1.5 ml / kg bolus sonrasında 0.25 ml / kg / dak infüzyon 8 ml / kg Maksimum toplam doz önerilmektedir.

* Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity.*Acad Emerg Med*. Feb 2006;13(2):134-9.

TEDAVİ

* Fosfodiesteraz inhibitörleri: Siklik adenozin monofosfat yıkımını inhibe ederek hücre içi Ca seviyesini yükseltirler.
* $NaHCO_3$: Na kanal blokajına bağlı asidoz ve geniş QRS kompleksli ritm bozukluklarının tedavisinde. 2-3 mEq/kg.
* Diazepam, Lorazepam, Fenobarbütal

TEDAVİ

* Metilen mavisi
* 4-amino-piridin ve 3.4 diaminopiridin
* Levosimendan

Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue in the treatment of refractory shock from an amlodipine overdose. *Ann Emerg Med*. Dec 2011;58(6):565-7.

Varpula T, Rapola J, Sallisalmi M, Kurola J. Treatment of serious calcium channel blocker overdose with levosimendan, a calcium sensitizer. *Anesth Analg*. Mar 2009;108(3):790-2.

Diğer Tedavilere Cevap Yoksa

* Pacemaker
* İntra aortik balon pompası
* Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO)
* Hemodializ

* Kolcz J, Pietrzyk J, Januszewska K, Procelewska M, Mroczek T, Malec E. Extracorporeal life support in severe propranolol and verapamil intoxication. *J Intensive Care Med*. Nov-Dec 2007;22(6):381-5.
* Durward A, Guerguerian AM, Lefebvre M, Shemie SD. Massive diltiazem overdose treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Crit Care Med*. Jul 2003;4(3):372-6.

* TEŞEKKÜRLER…