



# Hayatı Tehdit Eden Kalsiyum Kanal Blokeri ve Beta Bloker Zehirlenme Olgusunda Başarılı İntravenöz Lipit İnfüzyon Tedavisi

## Successful Intravenous Lipid Infusion Therapy in a Case with Life-Threatening Calcium Channel and Beta Blockers Overdose

Fatih Durak<sup>1</sup>, Fulya Kamit Can<sup>1</sup>, Neslihan Zengin<sup>1</sup>, İkbâl Durak<sup>2</sup>, Kerem Yıldız<sup>1</sup>, Ayşe Berna Anıl<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Egepol Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İzmir, Türkiye

### Öz

Kalsiyum kanal ve beta reseptör blokerleri ile olan zehirlenmelerde hayatı tehdit edici kardiyovasküler kollaps bulguları gelişebilmekte ve tedavi için özgül bir antidot bulunmamaktadır.

On üç yaşında kız olgu, aşırı doz karvedilol ve verapamil alımını takiben ciddi hipotansiyon ve bradikardi bulguları ile getirildi. Kardiyovasküler kollaps tablosu sıvı tedavisi, kalsiyum glukonat ve yüksek doz vasopressör infüzyonuna dirençli idi. Hiperinsülinemik öglisemi tedavisi ile de dirençli hipotansiyonu devam eden olguya intravenöz lipit infüzyonu izleminin 1. saatinde uygulandı. Olgunun hemodinamik stabilitesi lipit uygulamasından yarım saat sonra sağlandı.

Kalsiyum kanal ve beta reseptör blokerleri ile olan zehirlenmeler, hayatı tehdit edebilen zehirlenmelerdir. Bu zehirlenmelerde önerilen klasik destek tedavileri yetersiz kalabilmekte, intravenöz lipit infüzyonu ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Biz de bu olgu ile hayatı tehlike yaratabilen bu zehirlenmelere tekrar dikkat çekmek ve diğer tedavilere yanıtız olgularda intravenöz lipit infüzyonu tedavisinin başarılı olabileceğini vurgulamak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Zehirlenme, kalsiyum kanal blokeri, beta reseptör blokeri, hiperinsülinemik öglisemi, intravenöz lipit infüzyonu

### Abstract

Life-threatening cardiovascular collapse symptoms can develop due to calcium channel and beta-receptor blocker overdose and there are no specific antidotes for treatment.

A 13-year-old girl was admitted with severe hypotension and bradycardia after ingestion of an overdose carvedilol and verapamil. Cardiovascular collapse was resistant to fluid therapy, calcium gluconate and high-dose vasopressor infusion. Intravenous lipid infusion was administered in the patient who had resistant hypotension with hyperinsulinemic euglycemia on the first hour of hospitalization. Hemodynamic stability of the patient was achieved 30 minutes after lipid administration.

Calcium channel and beta-receptor blocker overdose may result in life-threatening intoxication. Classical therapies suggested for these intoxications can be insufficient. Favorable results can be obtained after intravenous lipid infusion. With this report, we aimed to draw attention to those intoxications that can be life-threatening and emphasize that intravenous lipid infusion therapy can be successful in patients refractory to other treatments.

**Keywords:** Intoxication, calcium channel blocker, beta receptor blocker, hyperinsulinemic euglycemia, intravenous lipid infusion

### Giriş

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) veya  $\beta$  reseptör blokerleri (BB) ile olan zehirlenmeler, tüm zehirlenmeler arasında küçük bir oranı oluşturur.<sup>1</sup> Amerikan Zehirlenme Kontrol Merkezi 2014 raporuna göre tüm zehirlenmelerin %0,6'sı KKB ile, %0,9'u BB ile olmaktadır.<sup>2</sup> Ancak bu zehirlenmeler, ciddi toksisiteye neden olurlar ve mortalite hızları oldukça yüksektir.<sup>3</sup> BB ilaçlar, beta adreno-reseptörlere bağlanarak bradikardi ve hipotansiyona neden olur.<sup>4</sup> Bazı BB zehirlenmelerinde

ise, ilacın lipit çözünürlüğü olması nedeniyle santral sinir sistemi bulguları (nöbet, solunum baskılanması, koma gibi) gözlemlenebilir.<sup>4</sup> KKB ve BB ilaçların aşırı miktarda alımını takiben kardiyovasküler kollaps gelişen olgularda sıvı ve vazopressör ilaç desteği yanında glukagon, kalsiyum glukonat ve hiperinsülinemik öglisemi tedavisi (HIÖT) gibi tedaviler de kullanılmaktadır.<sup>5</sup> Son zamanlarda standart tedaviye yanıtız KKB ve BB zehirlenmelerinde, öncelikle lipofilik lokal anestezik ve kimyasal ajanlarla olan zehirlenmelerde

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Fatih Durak, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İzmir, Türkiye

**Tel.:** +90 232 469 69 69-3645 **E-posta:** fatihdurak44@hotmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 20.07.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.10.2016

©Telif Hakkı 2016 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği

Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

kullanılan intravenöz lipit infüzyonu (İLİ) tedavisi gündeme gelmiştir.<sup>5</sup> İLİ'nin etki mekanizmasına yönelik çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Lipid kompartmanı-lipid atık deposu teorisine göre; İLİ, plazmada ayrı bir lipid kompartmanı oluşturarak lipofilik ilaçları burada tutmakta ve bu ilaçların istenmeyen etkilerini azaltmaktadır. Aynı zamanda hücre içine girmiş olan ilaçları da hücre dışına yani plazmaya çekerek hücre düzeyde toksik etkileri azaltmaktadır. Serbest yağ asitleri baskılanmış miyokardiyuma enerji substratı sağlayarak inotropik etkiye katkı sağlamaktadır.<sup>6</sup> Ayrıca İLİ uygulamasının, zayıf kontraktileteye sahip miyokardiyumda, hücre membranları üzerinde bulunan iyon kanallarının (sodyum ve kalsiyum gibi) işlevlerini iyileştirerek pozitif inotropik ve kronotropik etkiye neden olduğu ileri sürülmüştür.<sup>7</sup> Biz bu yazıda, BB ve KKB ilaçların yüksek dozda alımı sonrası ciddi kardiyovasküler toksisite gelişen, standart tedavilere dirençli bir olguda uyguladığımız İLİ tedavisinin etkinliğini vurgulamak istedik.

## Olgu

On üç yaşında kız, karvedilol ve verapamil içeren ilaçlardan özkıym amaçlı bilinmeyen miktarda içme nedeni ile hastanemize getirildi. İlaç alımından iki saat sonra ailesi tarafından götürüldüğü ilk merkezde olguya bilinci açıkken mide yıkama işlemi yapılarak, 1 gr/kg dozda oral aktif kömür verildiği öğrenildi. Hastanemize transportu sırasında kardiyak arrest gelişen ve 5 dakika kardiyopulmoner resusitasyon uygulanarak entübe edilen hasta, ilaç alımının 3. saatinde acil servise kabul edildi. Başvuru muayenesinde, genel durum kötü, Glasgow koma ölçeği 6, kalp hızı 40/dakika, 6,5 numara kafalı tüple entübe ve 20/dakika hızda balon maske ile solutuluyor, %100 O<sub>2</sub> ile oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) %90, deri soğuk, periferik nabız alınamıyor, kapiller dolum zamanı 5 saniye, kan basıncı ölçülemiyordu. Vücut ağırlığı 50 kg (50p) ölçüldü. Kan gazında pH: 7,29 pCO<sub>2</sub>: 40 mmHg pO<sub>2</sub>: 100 mmHg

HCO<sub>3</sub>: 19 mmol/L laktat: 3 mmol/L idi. Tam kan sayımında lökosit: 22800/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 12 gr/dL, hematokrit: %37, trombosit: 383000/mm<sup>3</sup> saptandı. Biyokimyasal değerlendirmede kan şekeri 320 mg/dL, kreatinin: 1,1 mg/dL, aspartat aminotransferaz: 191 U/L, alanin aminotransferaz: 115 U/L olup diğer ölçümler normaldi. Elektrokardiyografide (EKG) 1. derece AV blok, PR: 0,21 saniye, QTc: 0,40 saniye tespit edildi. Yatak başı kardiyak ultrasonografi değerlendirmesinde kalp kasılması zayıf saptanırken perikardiyal veya plevral sıvı saptanmadı. Olguya 2 kez 1000 mL %0,9 sodyum klorür intravenöz yükleme yapıldı. Üç defa 1 mg atropin intravenöz uygulandı. Çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edilen hasta monitörize edildi ve mekanik ventilatörde izleme alındı. Hastaya sağ femoral santral venöz kateter ve sağ radial arter kateteri yerleştirildi. %10 kalsiyum glukonat 0,6 mL/kg intravenöz, glukagon 5 mg deri altı (intravenöz formu olmadığından) uygulandı. Hipotansiyonu devam eden olguya adrenalin ve ardından noradrenalin 0,1 mcg/kg/dakika intravenöz infüzyon başlanarak 2 mcg/kg/dakikaya kadar titre edildi. Ciddi hipotansif olan hastaya insülin 1 Ü/kg intravenöz bolus uygulandı ve 0,5 Ü/kg/saat infüzyona geçildi. Hemodinamik stabilitesi sağlanamayan olguya %10 kalsiyum glukonat bir kez daha 0,6 mL/kg damar içi yoldan uygulandı ve 0,6 mL/kg/saat intravenöz infüzyona geçildi. İzlemin 60. dakikasında intravenöz sıvı, kalsiyum, insülin (2 Ü/kg/saat) ve yüksek doz vazopressörlere (2 mcg/kg/dk) rağmen hipotansiyonu devam eden olguya %20'lik lipit solüsyonundan 1,5 mL/kg infüzyon, 15 dakikada verildi.<sup>8</sup> Lipit tedavisine yanıt alınan olgunun intravenöz adrenalin ve noradrenalin dozları hızla azaltıldı. Olgunun tedavi ve izlemi Tablo 1'de verilmiştir. İzlemin 48. saatinde yaşamsal bulguları, kan gazı, kan şekeri, kan biyokimyası ve EKG'si normal olan olgu ekstübe edildi. Yetmiş ikinci saat sonunda kalp hızı 88/dakika (normal sinüs ritminde), solunum sayısı: 18/dakika, kan basıncı: 110/72 mmHg, SpO<sub>2</sub> %99 saptanan olgunun

Tablo 1. Olgunun tedavi ve izlem bulguları

Zaman	KTA/dakika	Kan basıncı mmHg	Kan şekeri mg/dL	Atropin mg	Kalsiyum mL/kg/saat	Glukagon mg	İnsülin Ü/kg/saat	Adrenalin/noradrenalin mcg/kg/dakika	Lipit mL/kg
0. dakika	40	-	320	3x1	0,6*	5	-	0,1/0,1	
40. dakika	60	65/33	273	-	0,6* 0,5	-	1* 0,5	1/1	
60. dakika	80	78/53	110	-	0,5	-	2	2/2	1,5*
2. saat	82	92/58	75	-	0,5	-	1,5	0,5/0,5	
6. saat	60	94/56	92	-	0,5	5	1,5	0,1/0,2	
24. saat	92	105/56	90	-	0,5	-	1	-/0,1	
48. saat	102	99/60	88	-	0,1	-	0,5	-/-	
72. saat	88	110/72	90	-	-	-	-	-	

\*Bolus doz  
KTA: Kalp tepe atımı

intravenöz kalsiyum ve insülin infüzyonu kesildi. Olgu izlemin 4. günü yoğun bakımdan servise nakledildi. 7. günde şifa ile taburcu edildi.

## Tartışma

KKB ve BB zehirlenmeleri hayatı tehdit edebilen ve benzer tedavi ilkeleri uygulanan zehirlenmelerdir. Bu ilaçlarla olan zehirlenmelerde gelişen hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps tedavisinde sıvı, vazopressör, inotrop ve kronotrop ajanlar kullanılmaktadır. Kardiyovasküler kollapsın tedavisinde intravenöz sıvı ve katekolaminlere yanıt alınamayan olgularda glukagon, kalsiyum, HİÖT ve İLİ tedavisi uygulanabilmektedir.<sup>5</sup> Bizim olgumuzda KKB ve BB zehirlenmesi sonrası kardiyopulmoner resusitasyon uygulanması gerekmiş, dirençli hipotansiyonu sıvı, katekolamin, kalsiyum, glukagon, yüksek doz insülin tedavisine rağmen düzelmemiş, İLİ tedavisinden fayda görerek sekelsiz olarak taburcu edilmiştir.

HİÖT uygulamasının KKB ve BB zehirlenmelerinde oluşan kardiyojenik şok tedavisinde pek çok olumlu etkisi vardır. Propranolol ve verapamil zehirlenmesi olan hayvan modellerinde tek başına adrenalin veya glukagon uygulanmasına kıyasla HİÖT eklendiğinde hayatta kalım oranının arttığı ve iyi hemodinamik stabilite sağladığı gösterilmiştir.<sup>5</sup> HİÖT uygulamasını takiben tedavinin etkisi 15-60 dakika arasında başlamaktadır.<sup>5</sup> Kardiyojenik şokta HİÖT tedavisine erken başlanması ve 0,5-1 Ü/kg yükleme dozunu takiben 0,5-2 Ü/kg/saat idame infüzyon tedavisi önerilmektedir.<sup>5</sup> Olgumuzda 1 Ü/kg intravenöz insülin yükleme sonrası 0,5 Ü/kg/saat infüzyon başlanmış ve 2 Ü/kg/saat infüzyon hızına çıkmıştır. İnsülin bolus uygulama ile vazopressörlerde kısa süreli bir miktar doz azaltılabilmektedir. Fakat insülin uygulaması ile kalıcı hemodinamik stabilite sağlanamamıştır.

İLİ uygulaması, büyük ölçüde lipofilik anestezik ve diğer ilaçlarla olan ciddi zehirlenmelerde kurtarma tedavisi olarak tavsiye edilmektedir.<sup>9</sup> İLİ tedavisine yönelik en fazla araştırma yüksek lipofilitesi nedeniyle KKB'leriyle olan zehirlenmelerde yapılmıştır. Tebbutt ve ark.'ları<sup>10</sup> 30 fareye toksik dozda verapamil verdikten sonra iki gruptan birine serum fizyolojik infüzyonu, diğer gruba 5. saatte %20 lipit infüzyonundan 12 mL/kg uygulamışlar. Lipit verilen grupta sağkalım oranının arttığını ve lipitin verapamilin ortalama ölümcül dozunu iki katına çıkarttığını göstermişlerdir. İnsanda ilk lipit tedavisi 2006 yılında intravenöz bupivakain toksisitesi olan bir olguda başarılı bir şekilde uygulanmıştır.<sup>11</sup> Hem lipit hem su çözünlüğü olan lokal anestezik, antidepresan, antipsikotik, kardiyovasküler etkili tek veya çoğul ilaç zehirlenmesi olan 103 olguda uygulanan lipit tedavisi geriye dönük olarak değerlendirilmiş, bu olguların sadece 16'sında (%15,5) tedavinin olumlu etkilerinin gözlenmediği bildirilmiştir.

Verapamil zehirlenmesi olan 12 olgunun 10'unda, karvedilol zehirlenmesi olan iki olgunun ikisinde de pozitif etkilerinin görüldüğü rapor edilmiştir.<sup>12</sup> BB ve KKB ile çoğul ilaç zehirlenmelerinde kurtarma tedavisi olarak uygulanan İLİ'nin pozitif etkileri bazı olgularda bir saatte, bazı olgularda birkaç saatte ortaya çıkmaktadır.<sup>5</sup> BB ve KKB zehirlenmelerinde İLİ uygulamasının etkinliği gösterilmekle birlikte önerilen doz aralığı hala tartışmalıdır. Amerika Regional Anestezi Derneği'nin 2012 yılında yayımlanan önerisine göre İLİ dozu; %20'lik lipit emülsiyonundan 1,5 mL/kg bolus (persistan kardiyovasküler kollapsta tekrarlanabilir) veya 0,25-0,5 mL/kg/dakika devamlı infüzyon şeklindedir.<sup>8</sup> Dokuz erişkin olgunun geriye dönük olarak değerlendirildiği bir çalışmada yalnızca bolus uygulanması ile devamlı infüzyon uygulanması karşılaştırılmış; ortalama arteriyel basınçlara etkisi üzerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.<sup>13</sup> Lipofilik özellikteki karvedilol ve verapamil ile zehirlenen<sup>14,15</sup> olgumuzda 2 Ü/kg/saat insülin infüzyonuna rağmen hipotansiyon devam ettiğinden, izlemin 1. saatinde 1,5 mL/kg dozunda İLİ (%20 'lik intralipit) bolus uygulaması yapılmış, hemodinamik stabilite yarım saat içinde sağlanmıştır. Hastanın vazopressör ilaçları hızla azaltılabilmiş, İLİ uygulamasına tekrar ihtiyaç olmamıştır. İLİ uygulamasının potansiyel yan etkileri lipemik plazma, biyokimyasal laboratuvar anormallikleri, hiperviskosite, pankreatit, kardiyojenik olmayan akciğer ödemi olarak belirtilmektedir.<sup>5</sup> İLİ uygulamasını takiben olgumuzda herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

KKB ve BB ile olan zehirlenmeler, hayatı tehdit edebilen zehirlenmelerdir. Bu zehirlenmelerde önerilen klasik destek tedavileri yetersiz kalabilmektedir. İLİ tedavisi klasik destek tedavilerine cevap vermeyen, hayatı tehdit edici kardiyovasküler kollaps gelişen KKB ve BB zehirlenmelerinde hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneği olabilir.

## Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Medikal Uygulama: Fulya Kamit Can, Konsept: Fatih Durak, İkbal Durak, Dizayn: Ayşe Berna Anıl, Veri Toplama veya İşleme: Neslihan Zengin, Kerem Yıldız, Analiz veya Yorumlama: Ayşe Berna Anıl, Fulya Kamit Can, Literatür Arama: İkbal Durak, Neslihan Zengin, Kerem Yıldız, Yazan: Fatih Durak, Ayşe Berna Anıl.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Rumack BH, Dart RC. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50:911-1164.
2. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53:962-1147.
3. 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.
4. Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, Cole JB, Holger JS. Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48:227-9.
5. Gaudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:453-61.
6. Nelson RH, Prasad A, Lerman A, Miles JM. Myocardial uptake of circulating triglycerides in nondiabetic patients with heart disease. *Diabetes*. 2007;56:527-30.
7. Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2009;16:815-24.
8. Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JFt, Di Gregorio G, Drasner K, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:152-61.
9. Weinberg G. Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev*. 2006;25:139-45.
10. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med*. 2006;13:134-9.
11. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2006;105:217-8.
12. Cao D, Heard K, Foran M, Koyfman A. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. *J Emerg Med*. 2015;48:387-97.
13. Geib AJ, Liebelt E, Manini AF, Toxicology Investigators C. Clinical experience with intravenous lipid emulsion for drug-induced cardiovascular collapse. *J Med Toxicol*. 2012;8:10-4.
14. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;47:11-33.
15. Montiel V, Gougard T, Hantson P. Diltiazem poisoning treated with hyperinsulinemic euglycemia therapy and intravenous lipid emulsion. *Eur J Emerg Med*. 2011;18:121-3.