

Çocuk Hastada Amlodipin ve Valsartan+Hidroklorotiazid İntoksikasyonu

Amlodipine and Valsartan+Hydrochlorothiazide Toxicity in Child

Funda Gök, Alper Kılıçaslan, Mehmet Sargın, Alper Yosunkaya

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., Konya

Özet

Kalsiyum kanal blokerinin yüksek doz alımı ciddi klinik sonuçlara ve ölüme neden olabilir. 13 yaşındaki çocuk hasta intihar amaçlı yüksek doz amlodipin ve valsartan+hidroklorotiazid alımına bağlı gelişen belirgin hipotansiyon nedeniyle yoğun bakım ünitemize alındı. Sıvı, kalsiyum glukonat, dopamin, dobutamin ayrıca glukoz ve insülin ile başarılı olarak tedavi edilerek ileri komplikasyonların gelişmesi önlenen hasta, yoğun bakım ünitemizden 8 gün sonra sağlıklı olarak taburcu edildi.

Anahtar kelimeler: İntoksikasyon, pediatrik, yoğun bakım

Abstract

Intake of high doses of calcium channel blocker can cause serious clinical consequences and death. A child patient at 13 years old was admitted to the intensive care unit because of significant hypotension due to high-dose amlodipine and valsartan+hydrochlorothiazide intake aiming commit suicide. The patient successfully treated with fluid, calcium gluconate, dopamine, dobutamine in addition to insulin and glucose was discharged from intensive care unit after eight days healthy by preventing development of further complications.

Key words: Intoxication, pediatric, intensive care

GİRİŞ

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) kardiyovasküler ilaç maruziyetine bağlı ölümlerin %48'inden sorumludurlar (1). 2005 yılında KKB lerinin yüksek doz alımına bağlı 75 ölüm vakasından %16'sının amlodipine bağlı olduğu bildirilmiştir (2). Amlodipin hipertansiyon, anjina pektoris ve vasospazm durumlarında yaygın olarak kullanılan dihidropiridin grubu bir kalsiyum kanal blokeridir. Tedavide günlük en yüksek doz yetiğinde 30-50 mg olup pediatrik popülasyonda 0.6 mg/kg dir. İntoksikasyon durumunda metabolik asidoz, hipotansiyon, hiperglisemi ve mortaliteye neden olabilmektedir(1). Anjiotensin II (Ang II) antagonistleri ve diüretik kombinasyonları hipertansiyon tedavisinde sıkça kullanılırlar(3). Yaptığımız literatür taramasında amlodipinin yüksek doz alımı ile ilgili vaka sunumları ve olgu serileri mevcut olsa da valsartan+hidroklortiazid yüksek doz alımı ile ilgili herhangi bir vakaya rastlamadık (4-6). Bu olgu sunumu ile intihar amaçlı yüksek doz amlodipin ve valsartan+hidroklortiazid alımına bağlı ciddi hipotansiyon gelişen başarıyla tedavi ettiğimiz 13 yaşındaki çocuk hastamızı sunuyoruz.

OLGU

13 yaşında 40 kg çocuk hasta, intihar amacıyla Amlodipin (Norvasc®) 10 mg'lık tableten 17 adet (170 mg) ve valsartan+hidroklortiazid (Co-Diovan®) 160/12,5 mg tableten 14 adet aldıktan yaklaşık dört saat sonra acil ekipleri tarafından evinden alınıp en yakın acil servise götürülmüş ve burada 1 mg/kg dozda aktif kömür uygulanmış. Hasta ilaç alımından yaklaşık altı saat sonra yoğun bakım ünitemize alındığında spontan solunumu mevcut, bilinci açık fakat uykuya meyilli, Glasgow koma skalası 15 idi. Periferik nabızları zayıf, kan basıncı 68/30 mmHg, kalp atım hızı 123/dk düzenli, solunum sayısı 24/dk ve vücut ısısı 37 °C olan hastaya, yüz maskesiyle 2 L/dk O2 verildi. EKG sinde sinüs taşikardisi mevcuttu. QRS ve QT süresi normaldi. Akciğer grafisinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Tansiyonlarının düşük olması nedeniyle 10 mL/

kg serum fizyolojik infüzyonu uygulandı. %10'luk kalsiyum glukonat/levulinat (Calcium-Picken®) 0.2 mL/kg dozunda infüzyonla verildi ve kontrol kalsiyum değerlerine göre gereklikçe ilave edildi. Sıvı tedavisi ile kan basıncında yeterince artış sağlanamayan hastaya, dopamin 10 µgr/kg/saat, dobutamin 5 µgr/kg/saat dozunda başlandı. Yapılan laboratuvar incelemelerinde, tam kan sayımında lökosit: 13800/mm³, hemoglobin: 11.9 g/dL, trombosit: 327000/mm³ idi. Biyokimyasal incelemesinde glukoz:152 mg/dL (70-105 mg/dL), kalsiyum: 7.85 mg/dL (8.4-10.2 mg/dL) olup diğer parametreler normaldi. Arteriyel kan gazında pH:7.39, PCO₂: 25.6 mmHg, PO₂: 93.9 mmHg, HCO₃: 15.4 mmol/L, BE: -7.6 mmol/L, O₂ satürasyonu: % 97.3 olan hastanın metabolik asidoz ve respiratuvar alkalozu mevcuttu. Metabolik asidozu intoksikasyon ve hipotansiyon ile ilişkilendirildi. Bu nedenle dopamin 25 µgr/kg/saat dozuna kadar artırıldı ayrıca insülin ve dekstroz tedavisi uygulandı. İnsülin intravenöz 0.5-1 U/kg bolus olarak uygulanıp, sonrasında 0.5-1 U/kg/saat hızda infüzyon ile sürdürüldü. İnsülinle birlikte % 10 dekstroz 2.5-5 mL/kg, kan şekeri 100-150 mg/dL arasında olacak şekilde yinelenen dozlarda verildi. İnsülin ve % 10 luk dekstroz tedavisi 48 saat devam etti. Hasta yattığı süre boyunca spontan solunumda O₂ desteği ile takip edildi. Dopamin ve dobutamin infüzyonu kademeli olarak azaltıldı. Dobutamin tedavisi beşinci günün sonunda, dopamin tedavisi ise yedinci günün sonunda sonlandırıldı. Hastamız normal fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile yatışının sekizinci gününde yoğun bakım ünitemizden psikiyatri konsültasyonu önerileri ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Biz amlodipin ve valsartan+hidroklortiazid intoksikasyonuna bağlı hipotansiyon gelişen olgumuza sıvı, kalsiyum, insülin-dekstroz, inotrop tedavisini başarılı bir şekilde uyguladık. Amlodipinin terapötik plazma seviyesi 5-18 µgr/L dir(7). Amlodipinin yüksek doz alımı ile ilgili ölümler sonuçlanan vakalardan biri 15 yaşındaki çocuk hastadır ve 140 mg

amlodipin alımından sonra serum konsantrasyonu ise 2.7 mg/L olarak bulunmuştur(5). Hasta GKS 14 ve hipotansif olarak yoğun bakım ünitesine alınmış, kalsiyum glukonat ve intravenöz sıvı tedavisi uygulanmış fakat bir süre sonra kardiak arrest gelişmesi nedeniyle kaybedilmiştir. Her ne kadar olgumuzda amlodipinin serum konsantrasyonunu ölçemsek de, alınan doz yüksek olup bu vakaya benzerdir. Ayrıca bizim olgumuzda beraberinde ikinci bir antihipertansif ajanın alınmış olması intoksikasyonun daha ciddi boyutta olduğunu düşündürür. Amlodipin gibi dihidropiridin grubu KKB leri, vasküler düz kas hücrelerine dominant etkili iken kardiyak atım hücrelerine ve kontraktilete karşı daha az etkilidir. KKB lerin yüksek dozu sıklıkla ciddi hipoperfüzyon ve son organ iskemisi ile ilişkili renal yetmezlikle komplike olur(1). Nonkardiyojenik pulmoner ödem kalsiyum kanal blokerleri ile bildirilmiş olsa da amlodipinle oldukça nadirdir(8). Hastamızda kardiyak iletim defekti, pulmoner ödem, renal yetmezlik gelişmedi ve hemodiyaliz gereksinimi oluşmadı.

Kalsiyumun iletim, kontraktilete ve hipotansiyonu iyileştirme etkisi değişkendir. Kalsiyumla tedavi KKB overdozu olan bazı hastalarda başarılı iken bazılarında geçici veya etkisiz olarak bildirilmiştir(9). KKB intoksikasyonunda kalsiyumla tedavinin etkinliği, optimum kalsiyum dozu, tedavisinin ne kadar süre ile uygulanacağı konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Biz kalsiyumu Kenny ve ark. larının(10) önerdiği gibi kalsiyum seviyesine göre tekrarlayan dozlarda uyguladık. Ayrıca KKB intoksikasyonunda hangi semptomimetik ajanın daha iyi olduğu konusu da açık değildir(11). Bu nedenle biz dopamin ve dobutamini birlikte uygulamayı tercih ettik. KKB leri ile zehirlenmede hiperinsülinemik ögliseminin tedavide yararlı olduğu tanımlanmıştır(12). İnsülin iyonize kalsiyumun plazma seviyesini artırır, hiperglisemik asidotik durumu iyileştirir, myokardiyal karbonhidrat yararlılığını iyileştirir ve inotrop etkisi kendi etkisinden bağımsızdır. Dextroz-insülin tedavisinin dozu 0.1-1 U/kg /saat, süre ise 6-96 saat arasında uygulanabileceği bildirilse de biz vakamızda 48 saat kan şekeri 100-150 mg/dL olacak şekilde uyguladık(12). Ayrıca bilinen bu tedavi yaklaşımlarına ek olarak farklı tedaviler de gerek KKB ile olan intoksikasyonlarda gerek amlodipin intoksikasyonunda denenmiştir. Vogt ve ark.(13) ciddi amlodipin intoksikasyonunda bilinen tedavilere rağmen devam eden hipotansiyon için terlipressini uygulamışlar ve olumlu sonuç almışlardır. Ayrıca potent semptomimetik bir ajan olan metaraminol de, amlodipine bağlı hipotansiyon tedavisinde başarı ile uygulanmıştır(14). Jang ve ark.(15) amlodipin intoksikasyonunda dirençli hipotansiyon nedeniyle metilen mavisi kullanmışlardır. Tam mekanizması anlaşılamamış olsa da, amlodipinin nitrik oksit sentezini artırması nedeniyle metilen mavisinin tedavide başarılı olduğunu açıklamışlardır.

Sonuç olarak olgumuzun amlodipine ek olarak, valsartan+hidroklorotiazid alması, özellikle ilk günlerde belirgin hipotansiyonun oluşmasına neden olmuş, fakat başarılı olarak tedavisi edilmesi ile ilave komplikasyonların gelişmesi önlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and β -blocker toxicity. *Toxicol Rev* 2004; 23: 223-38.
2. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44: 803-932.
3. Trenkwalder P, Ulmer HJ, Weidinger G, et al. Efficacy and Safety of Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazide 25 mg Combination in patients with Hypertension not Adequately Controlled by Valsartan 160 mg/Hydrochlorothiazide 12.5 mg. *Clin Drug Investig* 2004; 24:593-602.
4. Baydın A, Yardan T, Dilek A, Nural MS, Eden AO, Gönüllü H. Yüksek Dozda Kalsiyum Kanal Blokeri Alımına Bağlı ölüm Olgusu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Türkiye Acil Tıp Derg* 2008; 8: 84-9.
5. Koch AR, Vogelaers DP, Decruyenaere JM, et al. Fatal intoxication with amlodipine. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 253-6.
6. Cosbey SH, Carson DJ. A fatal case of amlodipine poisoning. *J Anal Toxicol* 1997; 21: 221-2.
7. Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, et al. The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 21-5.
8. Saravu K, Balasubramanian R. Near- fatal amlodipine poisoning. *J Assoc Physicians India* 2004; 52 :156-7.
9. Patel NP, Pugh ME, Goldberg S, et al. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for Verapamil poisoning: A review. *Am J Crit Care* 2007; 16: 498-503.
10. Kenny J. Treating overdose with calcium channel blockers. *BMJ* 1994; 308: 992-3.
11. Proano L, Chiang WK, Wang RY. Calcium channel blocker overdose. *Am J Emerg Med* 1995;13:444-50.
12. Azendour H, Belyamani L, Atmani M, et al. Severe amlodipine intoxication treated by hyperinsulinemia euglycemia therapy. *J Emerg Med* 2010; 38: 33-5.
13. Vogt S, Mehlig A, Hunziker P, et al. Survival of severe amlodipine intoxication due to medical intensive care. *Forensic Sci Int* 2006; 12: 216-20.
14. Wood DM, Wright KD, Jones AI, et al. Metaraminol (Aramine®) in the management of a significant amlodipine overdose. *Hum Exp Toxicol* 2005; 24: 377-81.
15. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue in the treatment of refractory shock from an amlodipine overdose. *Ann Emerg Med* 2011; 58: 565-7.