

## KLİNİK TOKSİKOLOJİ

### KARDİYOVASKÜLER İLAÇLAR İLE MEYDANA GELEN ZEHİRLENMELER

28.11.2016

Doç. Dr. Sibel Özden  
İ. Ü. Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

1

### Kalp Glikozidleri

1785'te *Digitalis purpurea* (yüksük otu) yaprakları klinikte kalp hastalıklarında kullanılmaya başlandı.

*Digitalis purpurea* ⇒ Digitoksin

*Digitalis lanata* ⇒ Digoksin

Zakkum, vadi zambağı, ada soğanı ve bazı kurbağa venomlarında da bulunur.

Konjestif kalp yetmezliği ve bazı aritmilerin tedavisinde kullanılırlar.  
Kalp kasının kasılma gücünü artırır (pozitif inotrop etki).

2

- Güvenlik aralığının dar olması, preparatların yaygın olarak kullanılması akut ya da kronik zehirlenmelere sebep olmaktadır:

Kaza (özellikle çocuklarda) ya da intihar amaçlı yüksek dozda alınması  
⇒ **akut zehirlenme**

Tedavi dozlarında kullanılırken birlikte kullanıldığı ilaçlar ile etkileşim ya da organ yetmezliği ⇒ **kronik zehirlenme** (daha yaygın)

Zehirlenme sıklığı alternatif ilaçların geliştirilmesi ve digoksin zehirlenmelerinin tedavisinin gelişmesi ile azalmıştır.

3

## Farmakokinetik

- GI sistemden absorbe edilirler.
  - **Digoksin digitoksinde daha polardır**, bu yüzden daha yavaş ve az absorbe edilir.
  - Plazma proteinlerine (albumin) bağlanırlar.
  - Dağılım hacimleri geniştir ve **kas dokularında en yüksek konsantrasyonlarda** bulunurlar.
  - Digoksin büyük oranda böbreklerden elimine edilirken; digitoksin karaciğerde inaktif metabolitlere metabolize edilir ve idrar ya da safra yolu ile elimine edilir.
  - **Digitoksin enterohepatik sirkülasyona** katılır.
  - Digitoksinin etki süresi daha uzundur.
  - $t_{1/2}$ : digoksin için 36 saat  
digitoksin için 5-7 gün
- Böbrek ve karaciğer bozukluğu olanlarda  $t_{1/2}$  belirgin bir şekilde uzar.

4

Pharmacology of Selected Cardioactive Steroids		
Pharmacology	Digoxin	Digitoxin
<b>Onset of action</b>		
Oral	1.5–6 h	3–6 h
IV	5–30 min	30 min–2 h
<b>Maximal effect</b>		
Oral	4–6 h	6–12 h
IV	1.5–3 h	4–8 h
Intestinal absorption	40–90% (mean 75%)	>95%
Plasma protein binding	25%	97%
Volume of distribution	6–7 L/kg (adults) 16 L/kg (infants) 10 L/kg (neonates) 4–5 L/kg (adults with renal failure)	0.6 L/kg (adults)
Elimination half-life	1.6 days	6–7 days
Route of elimination	Renal (60–80%), with limited hepatic metabolism	Hepatic metabolism (80%)
Enterohepatic circulation	7%	26%

5

### Etki Mekanizması

Kardiyak hücre membranındaki özgün reseptörlere bağlanırlar.

Kalpde Na-K-ATPaz pompasını inaktive ederler:

- ✓ Hücre içi Na<sup>+</sup> konsantrasyonu artar,
- ✓ Hücre dışı K<sup>+</sup> konsantrasyonu artar,
- ✓ Hücre içinde Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>++</sup> değişimi ile hücre içi Ca<sup>++</sup> konsantrasyonunda da artış olur.
- ✓ Ca<sup>++</sup>'un artması tedavi dozunda kardiyak kasılmayı artırır (**pozitif inotropik etki**).

6

## Klinik Belirtiler

**Akut zehirlenmelerde**, semptomlar gelişmeden ilk birkaç saat içinde hasta asemptomatik olabilir.

Çünkü kalp ve diğer dokularda pik konsantrasyonlarına 1,5-6 saatte ulaşırlar. Belirtiler **dokulardaki seviyenin artmasıyla ve serumdaki seviyenin azalmasıyla** ortaya çıkar.

### İlk bulgular:

GI sistem bozuklukları: İştahsızlık, halsizlik, bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ortaya çıkar.

Baş ağrısı, konfüzyon ve koma gözlenebilir.

Toksisitenin erken dönemlerinden itibaren bradiaritmiler, supraventriküler aritmiler, yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler görülebilir.

**Hiperkalemi gözlenir. Bu da hastanın kardiyak ileti bozukluğunu ağırlaştırıcı bir faktördür.**

7

**Kronik zehirlenmelerde** semptom ve bulgular gastroenterit benzeri bir tablo ile başlar. Hastada bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı olur.

SSS etkilenir, konfüzyon, deliryum ve koma gelişebilir.

Ventriküler aritmiler yaygındır.

8

## Toksik Doz

Oral akut toksik doz:

- çocuklarda 4 mg
- yetişkinlerde 10 mg

Digoksin serum konsantrasyonu: 2 ng/ml ve

Digitoksin serum konsantrasyonu: 35 ng/ml üzerinde olduğunda toksisite belirtileri ortaya çıkar ve ilacı hemen kesmek gerekir.

Vücutta **K<sup>+</sup> kaybına yol açan durumlar toksisiteyi artırır:**

- Vücutta K<sup>+</sup> kaybı yapan diüretiklerin (tiazidler, furosemid v.b. gibi) kullanılması
- Uzun süreli kortikosteroid uygulanması
- Şiddetli kusma ve diyare

9

## Kronik zehirlenmelerde toksisite bulgularının ortaya çıkmasını arttıran faktörler:

Metabolik ve elektrolit anormallikleri;

Hipokalemi, hipomagnezemi ve hiperkalsemi;

Renal fonksiyon bozukluğu, karaciğer hastalığı, hipotiroidi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı;

İlaç etkileşimleri (kinidin, prokainamid, beta-bloker, kalsiyum kanal blokerleri, indometazin, klaritromisin, eritromisin) toksisiteyi artırır.

Yaşlılık yatkınlığı artırır.

10

## Laboratuvar Bulguları

### Serum digoksin düzeyi ölçümü

Terapötik aralık: 0,8-2,0 ng/ml

İlaç alındıktan 6-8 saat sonra ölçüldüğünde doğru sonuç verir.

Akut toksisitede kan düzeyi genelde yüksek bulunur, fakat kronik toksisitede kan digoksin seviyesi normaldir ya da hafif yüksektir.

11

Serum digoksin düzeyi;

- Hastanın klinik durumu,
- Alınan son doz ile kan örneğinin alındığı zaman arasındaki süre,
- Metabolik anormallikler (hiperkalemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, hipernatremi, alkaloz, hipotiroid, hipoksemi, katekolaminler, diğer kalp ilaçlarının kullanımı)

ile birlikte yorumlanmalıdır.

Digital glikozitleri ile zehirlenme şüphesi olan hastalar, kalp atış hızı ve ritmini takip etmek amacıyla kardiyak monitor ve EKG ile izlenmelidir.

Elektrolit düzeyleri, biyokimyasal parametreler ölçülmelidir.

Kan sayımı yapılmalıdır.

12

## Tedavi

Digital glikozitleri zehirlenmesi nedeni ile acil servise gelen bir hastanın hassasiyet ile değerlendirilmesi ve toksisitenin yaşamı tehdit eden komplikasyonlarının takip edilmesi gerekmektedir.

### Absorbsiyonun engellenmesi

#### GI dekontaminasyon

Asemptomatik hastaların tedavisinde ilaç emiliminin önlenmesi sağlanmalıdır.

Tekrarlayan dozlarda **aktif kömür** serum konsantrasyonlarını düşürmede faydalı olabilir. Digitoksin zehirlenmesinde ilacın enterohepatik sirkülasyona girmesi nedeniyle bu yöntem etkili olabilir.

Kronik zehirlenmelerde GI dekontaminasyonu teknikleri genellikle fayda göstermez.

13

### Eliminasyonun arttırılması

Zorlu diürez, hemoperfüzyon ve hemodiyaliz etkili değildir (Dağılım hacminin geniş olmasından dolayı).

### Digoksine özgül Fab (digibind) antikorların verilmesi

Digibind koyunların IgG fragmanlarından elde edilmiştir. Fab fragmanları genişçe tüm dokulara yayılır ve dokulardaki dijitaleri bağlar.

Digital ile zehirlenmelere bağlı yaşamı tehdit eden aritmilerin ve hiperkaleminin önemli derecede iyileştiği ve bulguların tersine döndüğü gösterilmiştir.

Ayrıca, bu antikorlar çapraz reaksiyon göstererek digitoksin, digital bitkileri ve kurbağa zehirlenmelerinde de kullanılmaktadır.

Türkiye'de bulunmamaktadır !!!

14

## Semptomatik ve destekleyici tedavi

### Kardiyak terapi

Bradikardi ve kalp bloğu varsa i.v. atropin verilmelidir.

Ventrikül taşikardisi varsa lidokain ya da fenitoin verilmelidir.

### Elektrolit tedavisi

15

## Kalsiyum Kanal Blokerleri

1960'larda fenilamin ve verapamil kullanılmaya başlanmış.

Hipertansiyon, ve aritmi tedavisinde çok yaygın olarak kullanılırlar.

Zehirlenmeler: ilaç etkileşmelerine bağlı olarak tedavi dozlarında;  
kazayla ya da intihar amacıyla bu ilaçların yüksek dozda alınmasıyla oluşur.

Ca<sup>2+</sup> kanal blokerleri 4 sınıfta toplanır:

- 1-Fenilalkilaminler (verapamil)
- 2-Benzodiazepinler (diltiazem)
- 3-Dihidropiridinler (nifedipin, amlodipin)
- 4-Diarilaminopropilamin esterleri (bepridil)

16



## Farmakokinetik

- Oral yol ile alındığında GI sistemden iyi absorbe edilir.
- Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrarlar. Bu nedenle biyoyararlanımları tam değildir.
- Karaciğerde metabolize edilirler (Sit450 enzim sistemi, CYP3A).
- Proteinlere yüksek oranda bağlanırlar.
- Dağılım hacmi verapamil ve diltiazem için geniştir, fakat nifedipin için daha dardır.
- **Aşırı dozda;** karaciğer enzimleri doygunluğa ulaşır. Sistemik olarak absorbe edilen aktif ilaç miktarı artar.

17

Verapamil ve diltiazem: CYP3A enzimini inhibe ederler.

Dihidropiridinler: bu sisteme bir etkileri yoktur.

### Etki Mekanizması

Damar düz kası ve kalp kası hücre membranında kalsiyum kanallarını inhibe ederler ve böylece hücre içine kalsiyum girişini azaltırlar:

- koroner ve periferik damarlarda genişleme,
- kalbin kasılma gücünde azalma.

Dihidropiridinler (nifedipin, amlodipin) **periferik damarlar üzerinde** daha etkilidir.

Verapamil ve diltiazem ise daha az selektif olup, doğrudan **kardiyak etki ve periferik vasküler aktivite** gösterirler.

18

## Toksik Doz

Beta-blokerler, nitratlar ya da diüretikler ile birlikte etkileri şiddetlenir, tedavi dozlarında bile ciddi zehirlenme bulgularına ve ölüme neden olabilirler.

Akut olarak alındığında günlük tedavi dozlarını aşan dozların tümü toksik kabul edilir.

Küçük çocuklarda bir tablet bile öldürücü olabilir.

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.

19

## Klinik Belirtiler

Miyokardiyal depresyon ve periferik vazodilatasyon sonucu **hipotansiyon** ve **bradikardi** gelişir (**Verapamil**).

Miyokardiyal ileti bozulabilir, bunun sonucu **ritim bozuklukları** gelişir.

Özellikle **verapamil** ile negatif inotropik etkiler sonucu ventriküler kasılma tamamıyla inhibe edilir. Hasta başta asemptomatik olup, hızlı bir şekilde kötüleşerek kardiyak şok gelişebilir.

Ciddi SSS depresyonu ve GI semptomların gözlenmesi yaygın değildir.

Verapamil } kalp üzerine negatif inotropik (kalp kasılmasının azalması)  
ve kronotropik (kalp atım sayısının azalması) etki

Diltiazem }

**Nifedipin** ⇒ kalp üzerine etki çok daha zayıf, bundan dolayı taşikardi veya normal kalp atışı gelişir. Bu yüzden **dihidropiridinler ile ölüm nadirdir.**

20

Ciddi zehirlenmelerde **hiperglisemi** (metabolik asidoz ile birlikte):

Ca<sup>+2</sup> kanal blokerlerinin pankreatik beta hücrelerden insülin salınımını baskılayıcı etkileri sonucu gelişir.

**Akciğer ödemi** gelişir.

İlaç formülasyonu toksisite süresini ve semptomlarını etkiler:

normal salınlı formülasyonlarda; toksisite 2-3 saat içinde gelişir, sürekli salınlı formülasyonlarda ise; işaret ve semptomlar 6-8 saat gecikir ve hatta 15 saate kadar gecikmeler gözlenmiştir.

21

### **Laboratuvar Bulguları**

Rutin olarak serum konsantrasyonlarını belirlemek için testler bulunmamaktadır. Bu nedenle aşırı alımlarda tanı, öykü ve fiziksel bulgular ile zehirlenmelerden şüphelenmekle başlar.

Ca<sup>+2</sup> kanal blokerleri ile zehirlenme şüphesi olan hastalar kalp atış hızı ve ritmini takip etmek amacıyla kardiyak monitor ve EKG ile izlenmelidir.

Rutin laboratuvar testleri yapılmalıdır (Asidoz için kan gazı, hiperglisemi için kan şekeri, elektrolit ve kreatinin bakılmalıdır).

22

## Tedavi

Gerekirse temel ve ileri yaşam desteği verilir.

- belirti ve bulgusu olmayan hastalar en az 6 saat
- sürekli salınımlı tablet alanlar en az 18 saat
- sürekli salınımlı verapamil içeren tablet alanlar ve klinik belirtileri olan tüm hastalar en az 24 saat EKG izlemiyle gözlemlenmelidir.

### Absorbsiyonun engellenmesi

**GI dekontaminasyon**

**Kusturma** yapılmaz.

Yüksek dozda alınmışsa ilk 1 saat içinde **aktif kömür** verilmelidir. Tekrarlanan doz aktif kömür sürekli salınımlı tabletlerle oluşan zehirlenmelerde yapılabilir.

**Mide yıkaması** yaşamı tehdit edecek miktarda ilaç alınmasından sonraki 1 saat içinde yapılabilir. Sürekli salınımlı tabletlerle oluşan zehirlenmelerde geç dönemde de mide yıkaması önerilir.

23

Sürekli salınımlı tabletlerle oluşan zehirlenmelerde **polietilen glikol çözeltisi ile tüm bağırsak irrigasyonu** yapılmalıdır. Bu formülasyonlar için en etkili GI dekontaminasyon yoludur.

### Eliminasyonun artırılması

Hemodiyaliz ve hemoperfüzyonun etkisiz olduğu gösterilmiştir.

24

## Antidot

### Kalsiyum klorür/Kalsiyum glukonat

Kalsiyum klorür tercih edilmelidir, çünkü daha fazla iyonize kalsiyum konsantrasyonu sağlar.

Ca<sup>2+</sup> iyonları negatif inotropiyi, bozulmuş iletimi ve hipotansiyonu geri döndürür. Fakat ciddi zehirlenmelerde Ca<sup>2+</sup> tuzlarının verilmesi iyileşme sağlamayabilir.

Şayet tekrarlanan dozlarda infüzyon yapılıyorsa serum Ca<sup>2+</sup> ve PO<sub>4</sub><sup>-3</sup> seviyeleri monitorize edilmelidir (hiperkalsemi ve hipofosfatemi gelişebilir).

25

## Semptomatik ve destekleyici tedavi

Öncelikle hastanın havayolu, yeterli ventilasyonu ve oksijenasyonu sağlanmalıdır.

### Hipotansiyon ve aritmilerin tedavisi

Hipotansiyonu olan hastada konjestif kalp yetmezliği yok ise **serum fizyolojik** infüzyonu verilebilir.

Tek başına sıvı tedavisine yanıt vermiyorsa düşük doz **dopamin** verilir.

Dopamine yanıt alınamazsa ciddi zehirlenmelerde **norepinefrin** uygulanabilir.

### Glukagon

Glukagon, pankreas tarafından salgılanan endojen polipeptid hormon kuvvetli inotropik ve kronotropik etkileri vardır.

26

## Beta-Adrenerjik Reseptör Antagonistleri (Beta-blokerler)

Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, aritmi, konjestif kalp yetmezliği tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Zehirlenme, ilaç etkileşmelerine bağlı olarak tedavi dozlarında, kazayla ya da intihar amacıyla bu ilaçların yüksek dozda alınmasıyla oluşur.

Diğer beta adrenerjik antagonistleri ile kıyaslanınca propranolol ile zehirlenmelere sık rastlanılmaktadır.

Beta-blokerler kalp hızını, kan basıncını, miyokard kasılmasını ve miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır. Bu etkiler beta-blokerlerin hipertansiyon ve anjina pektoris tedavisindeki etkinliğini açıklar.

27

Beta reseptörler hücre membranda bulunan bir glikoproteindir ve sitozolik kalsiyumu arttırmalar.

Beta-blokerler, katekolaminlerin bağlandığı beta-adrenerjik reseptörleri bloke ederek onların dolaşım sistemindeki etkilerini zayıflatırlar.

28

TABLE 59-1. Pharmacologic Properties of the  $\beta$ -Adrenergic Antagonists<sup>a</sup>

	Adrenergic Blocking Activity	Partial Agonist Activity (ISA)	Membrane Stabilizing Activity	Vasodilating Property	Lipid Solubility	Half-Life (h)	Metabolism
Acebutolol	$\beta_1$	Yes	Yes	No	Low	2-4	Hepatic/renal
Atenolol	$\beta_1$	No	No	No	Low	5-9	Renal
Betaxolol <sup>b</sup>	$\beta_1$	No	Yes	Yes (calcium channel blockade)	Low	14-22	Hepatic/renal
Bisoprolol	$\beta_1$	No	No	No	Low	9-12	Hepatic/renal
Bucindolol	$\beta_1, \beta_2$	$\beta_2$ agonism		Yes ( $\beta_2$ agonism)	Moderate	8 $\pm$ 4.5	Hepatic
Carteolol <sup>b</sup>	$\beta_1, \beta_2$	Yes	No	Yes ( $\beta_2$ agonism and nitric oxide mediated)	Low	5-6	Renal
Carvedilol	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	No		Yes ( $\alpha_1$ blockade)	Moderate	6-10	Hepatic
Celiprolol	$\alpha_2, \beta_1$	$\beta_2$ agonism		Yes ( $\beta_2$ agonism)	Low	5	Hepatic
Esmolol	$\beta_1$	No	No	No	Low	-8 min	RBC esterases
Labetalol <sup>b</sup>	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	No	Low	Yes ( $\alpha_1$ antagonism)	Moderate	4-8	Hepatic
Levobunolol	$\beta_1, \beta_2$	No	No	No	NA	6	NA
Metipranolol <sup>b</sup>	$\beta_1, \beta_2$	No	No	No	NA	3-4	NA
Metoprolol <sup>f</sup>	$\beta_1$	No	Low	No	Moderate	3-4	Hepatic
Nadolol	$\beta_1, \beta_2$	No	No	No	Low	10-24	Renal
Nebivolol	$\beta_1$	No		Yes (nitric oxide mediated?)	Moderate	8-32	Hepatic
Oxprenolol	$\beta_1, \beta_2$	Yes	Yes	No	Moderate	1-3	Hepatic
Penbutolol	$\beta_1, \beta_2$	Yes	No	No	High	5	Hepatic/renal
Pindolol	$\beta_1, \beta_2$	Yes	Low	No	Moderate	3-4	Hepatic/renal
Propranolol <sup>f</sup>	$\beta_1, \beta_2$	No	Yes	No	High	3-5	Hepatic
Sotalol	$\beta_1, \beta_2$	No	No	No	Low	9-12	Renal
Timolol <sup>b</sup>	$\beta_1, \beta_2$	No	No	No	Moderate	3-5	Hepatic/renal

ISA = intrinsic sympathomimetic activity.

<sup>a</sup>Agents in italics are not FDA approved. The notation "NA" indicates that information is not available.

<sup>b</sup>Ophthalmic preparation.

<sup>f</sup>Long-acting formulation available.

3 tip beta reseptör subtipi belirlenmiştir:

$\beta_1$  reseptörleri: miyokard, böbrek ve gözlerde;

$\beta_2$  reseptörleri: yağ dokusu, pankreas, karaciğer ve kaslarda

$\beta_3$  reseptörleri: adipoz dokuda bulunur.

29

Tablo 1. Beta Reseptör Blokörlerinin Sınıflandırılması ve Özellikleri

İlaç grubu	İlaç	Yarılanma ömrü (saat)	Ağızdan tedavi dozu (mg/gün)		
			Stabil anjina	Hipertansiyon	Aritmiler (Ven içine)
<b>Seçici olmayan beta reseptör blokörleri</b>					
	Propranolol	2-5	120-240	120-160	1-10
	Oksprenolol	1-2	80-160	80-320	40-240
	Pindolol	2-5	5-15	10-30	-
	Sotalol	7-16	-	-	80-320
	Nadolol	14-24	40-160	80-240	40-160
	Timolol	2-5	10-45	10-60	-
	Tertatolol	3	20	20	-
	Karteolol	6	2,5-10	2,5-10	-
	Karvedilol	7-10	25-50	12,5-25	-
	Labetalol	3-4	100-400	100-800	-
<b>Seçici beta reseptör blokörleri</b>					
	Metoprolol	3	100-300	100-450	-
	Atenolol	6-9	50-10	50	-
	Asebutolol	2-7	400-1200	400-800	12,5-50
	Esmolol	0,13	-	5	0,05-2/dk *
	Betaksolol	10-25	20	20	-
	Bisoprolol	8-12	10-20	-	-
	Seliprolol	4-12	200	200	-

\*0,05-2 mg/dk hızla başlanıp alınan yanıtı göre, ven içine infüzyon hızı 5 dakikada bir artırılarak 25 mg/dk hızı kadar çıkarılır. Ven içine enjeksiyonla da verilebilir.

30

## Farmakokinetik

Yağda çözünürlükleri yüksek olanlar (örn: propranolol) yağlı dokularda birikirler:

- SSS'ne geçişleri hızlıdır,
- Biotransformasyona uğrarlar ve böbreklerden atılırlar.

Suda çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar (atenolol, suda en fazla çözünen beta-bloker):

- SSS'ne geçişleri yavaştır,
- Tüm vücut sıvılarında dağılırlar,
- Yavaşça absorbe edilirler, proteinlere bağlanması zayıftır, böbreklerden elimine edilirler.

31

## Toksisiteye sebep olan mekanizmalar ve Klinik Belirtiler

### **Kardiyovasküler sistem üzerine**

Beta adrenerejik reseptörleri bloke ederek kalbin kasılma gücünü ve iletiyi baskırlar (katekolaminlerin metabolik, kronotropik ve inotropik etkilerini antagonize ederek)

**Yüksek dozlarda** beta reseptör seçiciliği ortadan kalkar.

Propranolol ayrıca, uyarılabilir hücrelerde sodyum kanallarını bloke ederek kalbi ileri derecede baskırlar ve iletiyi engeller.

**Hipotansiyon ve bradikardi** en sık görülen bulgulardır.

Diğer etkileri atriyum ventrikül bloğu, ventrikül ileti bozuklukları, konjestif kalp yetmezliği ve asistolidir.

32



### Akciğerler üzerine

Solunum yolu hastalıklarına sahip olanlarda **bronkospazm** oluşturular. (**B<sub>2</sub> adrenerjik reseptörlere antagonist etkiler** ⇒ bronkokonstriksiyon sonucu)

Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda daha sıktır.

### Santral sinir sistemi üzerine

Mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

Ciddi zehirlenmelerde; psikoz, bilinç bulanıklığı, nöbetler gözlenir.

Propranolol, asebütölol, metoprolol ve timolol gibi yağda çözünen ve SSS'ne kolayca geçenler; deliryum, konvülsiyon, koma ve solunum durmasına sebep olabilir.

Ayrıca, asidoz ve hipoglisemi oluşturdukları da gözlenmiştir.

33

### Toksik Doz

Ca<sup>2+</sup> kanal blokerleri, Nitratlar, Diüretikler } beta-blokerlerin dolaşım sistemi üzerindeki etkileri tedavi dozlarında bile ciddi zehirlenmeler ve ölüm

Akut olarak alındığında günlük tedavi dozunun 2-3 katında yaşamı tehdit edici bulgular gözlenebilir.

Tablo 2. Beta Reseptör Blokörlerinin Eşik Zehirlenme Dozları

İlaç	Yetişkin (mg)	Çocuk (mg/kg)
Asebütölol	> 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

34

## Laboratuvar Bulguları

İleti bozuklukları kardiyak monitor ve EKG ile izlenmelidir.

Serum glukoz seviyesi,

Bradikardi gözleniyor ise; potasyum, böbrek fonksiyonu, kardiyak enzimler, ve digoksin seviyelerinin ölçümü yapılmalıdır.

Pratikte rutin olarak serum beta-blokerlerin seviyelerinin ölçümünün kullanımı söz konusu değil.

35

## Tedavi

İlk olarak **semptomatik ve destekleyici** tedavi yapılmalıdır.

### Absorbsiyonun engellenmesi

**GI dekontaminasyon**

**Mide yıkaması** yapılabilir.

**Aktif kömür**; aşırı dozda ilaç alınmışsa ilaç alındıktan sonraki 1 saat içinde yapılabilir (özellikle suda çözünenler için)

Sürekli salımlı tabletlerle oluşan zehirlenmelerde **polietilen glikol çözeltisi ile tüm bağırsak irrigasyonu** yapılmalıdır.

36

### Eliminasyonun artırılması

Hemodiyaliz } etkisizdir (yağda çözünlükleri yüksek olanlar için)  
Hemoperfüzyon }

Hemodiyaliz suda çözünen ilaçlar ile zehirlenmelerde kullanılabilir, fakat hipotansiyonu ve bradikardisi olan hastalarda uygulanması zordur.

37

### Semptomatik ve destekleyici tedavi

Bradikardi ve hipotansiyon öncelikle sıvı takviyesi (**serum fizyolojik**) ve **atropin** verilerek yapılmalıdır.

Atropin ve sıvı takviyesine cevap vermeyen hastalara inotropik ajanların verilmesi tavsiye edilir.

**Glukagon**, ileri derecede, **katekolaminler** verilebilir.

Bilincin kapalı olması ve destekleyici tedaviye yanıt alınamaması, dirençli hipotansiyon ve bradikardi, EKG izleminin yapılamaması durumunda hasta donanımlı bir sağlık kuruluşuna gönderilir.

38

## Vaka Sunumu 1

(Mehmet Kervancioğlu, Dicle Tıp Dergisi, 2006:33(1), 45-47)

Digoksin başlama endikasyonlarını doğru bir şekilde değerlendirmek, dozunu dikkatli bir şekilde düzenlemek ve aileyi bilgilendirmek oldukça önemlidir.

Ventriküler septal defekt (VSD) nedeniyle digoksin başlanan ve **ailenin yeterli bilgilendirilmemesi nedeni ile yüksek doz digoksin alarak intoksikasyon** gelişen bir yenidoğan olgusu:

On dört günlük erkek bebek emmeme, halsizlik ve inleme yakınmalarıyla kliniğe getirildi. Klinik değerlendirmede VSD nedeniyle **digoksin damla önerilen**, ancak eczaneden **digoksin tablet** verilen hastaya son **24 saat içinde annesinin 0,25mg'lık iki tableti** eriterek içirdiği öğrenildi.

İlk fizik muayenede; hasta hipoaktif, hafif dispneik, yenidoğan refleksleri azalmış, kan basıncı 60/25 mmHg, dakika atım sayısı 68, dakika solunum sayısı 42 olarak saptandı.

39

Digoksin intoksikasyonu düşünülen hastaya **mide lavajı** yapıldı, 1g/kg'dan **aktif kömür** verildi.

Bradikardi nedeniyle 0.02 mg/kg dan **atropin** yapılan hasta kliniğe yatırıldı.

Laboratuvar bulguları; glukoz 135 mg/dl, Na<sup>+</sup> 124 mmol/L, K<sup>+</sup> 4.2 mmol/L, Cl<sup>-</sup> 99 mmol/L, ALP 149 U/L, AST 93 U/L, ALT 19 U/L, LDH 846 U/L, total protein 5.9 g/dl, albumin 3.2 g/dl, üre 45 mg/dl, kreatinin 0.7 mg/dl, Ca<sup>2+</sup> 9.3 mg/dl olarak saptandı.

**Serum digoksin düzeyi > 5 ng/ml** (0,8-2 ng/ml), yatış sonrası

EKG'de; AV tam blok ve ritim bozuklukları

Klinik izlemede, yoğun bakımda takip edilen hastada AV tam bloğa rağmen bradikardi tekrar gelişmedi.

İkinci gün serum digoksin düzeyi 3.3 ng/ml olarak saptandı. Dakika atım sayıları 110-120 arasında devam eden hasta,

üçüncü günde AV tam bloktan çıktı ve sinüs ritmine döndü.

Beşinci gün bakılan serum digoksin düzeyi 1ng/ml olarak saptanması ve EKG bulgularının düzelmesi üzerine hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi. <sup>40</sup>

Digoksin kalp yetmezliğinde en sık kullanılan inotropik ilaçlardandır.

Digoksin tedavisinden önce EKG ve elektrolitler ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ) mutlaka bakılmalıdır.

Tedavi başladıktan sonra da, EKG değişiklikleri tedavide tanı ve digital intoksikasyonu bulguları yönünden incelenmelidir.

**Hipokalemi ve hiperkalsemi digital intoksikasyonu için kolaylaştırıcı faktörlerdir.** Digital dozu hesaplaması çok dikkatli yapılmalıdır. Hatta ilacın terapötik ve toksik dozlarının birbirine yakın olması nedeniyle hesaplamanın iki kez tekrarlanması önerilmektedir.

Olguda ise digoksin reçete edilmiş, **ancak ailenin ilacın kullanımı ve olası yan etkileri hakkında yeterli bilgilendirilmemesi ve eczane tarafından da damla formu yerine tablet formunun verilmesi intoksikasyona neden olmuştur.**

Digoksinin farmakokinetiğini etkileyen yaş, dağılım hacmi, böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeyleri, intoksikasyon gelişmesini etkileyen önemli faktörlerdir. Digital toksisitesi ilacın serum düzeyi ile korelasyon göstermektedir.

41

## Vaka Sunumu 2

(Kavalcı C, Fırat Ü. Sağ. Bil. Derg., 2007: 21(2); 85–86.)

- 20 yaşında erkek hasta kusma ve şuur kaybı şikayetleri ile acil servise getirildi.
- Acil servise getirilmeden yaklaşık 90 dakika önce sayısını hatırlayamadığı kadar Novalgin tb® (Metamizol sodyum) aldığı, 5-6 kez kusması olduğu ve daha sonra şuur kaybı geliştiği öğrenildi.
- Fizik muayenede genel durumu orta, şuuru letarjik, TA: 110/70 mmHg, Nb: 78/dk, SS: 16/dk, cilt rengi soluk, terli, diğer sistem muayeneleri doğaldı.
- Nazogastrik sonda takılarak **mide lavajı** yapıldı, **1 g/kg aktif kömür** verildi. Tam kan sayımı, biyokimya ve arterial kan gazı değerlendirmeleri normaldi.
- Hasta gözlemdeyken hipotansiyon, bradikardi ve ajitasyon gelişti.
- **0.5 mg Atropin amp i.v.** yapılarak hızlı sıvı replasmanına başlandı.
- Ajitasyonu zamanla azalan hastaya bu sebeple herhangi bir tedavi uygulanmadı.
- Bu arada hasta yakınlarından evde boş **Diltizem tb (diltiazem) kutusu bulunduğ**u öğrenildi.

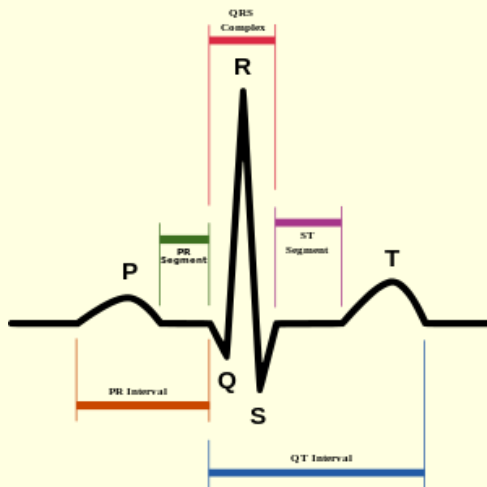
42

- Hastada  $Ca^{+2}$  kanal blokeri aşırı alımı düşünülerek 10  $\mu$ /kg/dk'dan **dopamin** HCl başlandı.
- % 10 **Kalsiyum glukonat levulinat** ve 5 g **glukagon** yapıldı.
- **Aktif kömür tedavisi de tekrarlayan dozlar** şeklinde verildi. İlk EKG'si normal (normal sinüs ritmi) olan hastada gelişinin 6. saatinde AV tam blok gelişmesi üzerine geçici pace-maker takıldı ve hospitalize edildi.
- Hasta 2 gün destek tedavisinden sonra ile taburcu edildi.
- Son yıllarda  $Ca^{+2}$  kanal blokerlerinin aşırı alımına bağlı zehirlenmeler artmaktadır.  $Ca^{+2}$  kanal blokerleri zehirlenmeleri zamanında tanınıp tedavi edilmediği zaman ölümcül olabilmektedir. Alımdan sonraki 6 saat içinde belirtiler ortaya çıkmakta.

43

## EK

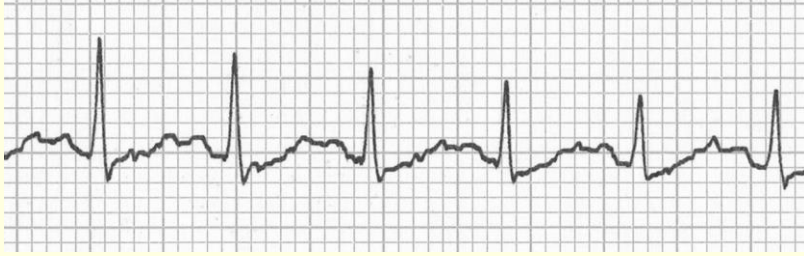
Normal sinüs ritmindeki standart dalgalar, segmentler ve aralıkları gösteren şema



44

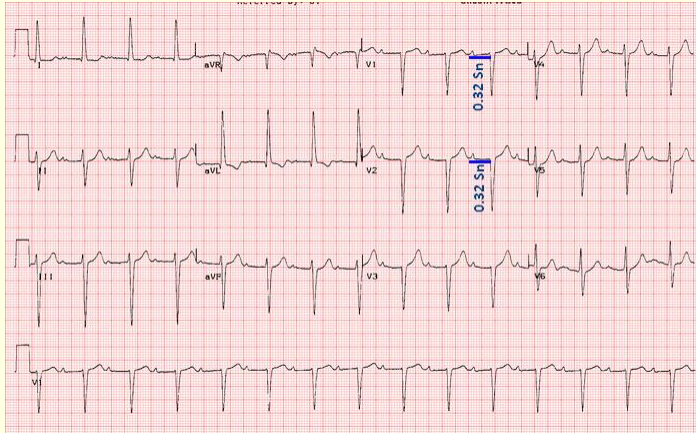
## Sinüs taşikardisi

Çok yüksek kalp hızlarında P dalgaları kendisinden önce gelen T dalgasının içerisinde gizlenip **deve hörgücü görünümü** meydana getirebilir.



45

Atriyumlardan çıkan uyarıların ventriküllere geç geçmesi sonucu ortaya çıkan **AV bloktur**. PR mesafesi 0.20 sn'den daha uzundur.



46