

# OTRAVA BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ A BETABLOKÁTORY

MUDr. Jan Pajerek<sup>1</sup>, MUDr. Josef Gut<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dětská klinika IPVZ, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

<sup>2</sup>Dětské oddělení NsP, Česká Lípa

Třetí díl seriálu intoxikací je věnován nebezpečným a leckdy průběhem závažným otravám blokátory kalciových kanálů a betablokátory. Jejich úskalí spočívá především v navození oběhové a rytmické nestability s možností náhlého vzniku život ohrožujících arytmií.

## 1. Blokátory kalciových kanálů

Jedná se o velkou a členitou skupinu léků užívaných k léčbě kardiovaskulárních chorob – arytmií, ischemické choroby srdeční nebo hypertenze. Tím, že negativně ovlivňují vstup vápníkových iontů do buněk svalů myokardu, cév a nervových vláken, způsobují:

- periferní vasodilataci, a tím snížení krevního tlaku
- zpomalení vedení vzruchu srdečním svalem, sníženou kontraktilitu a zpomalení srdeční akce, zpomalení sinoatriálního (SA) a atrioventrikulárního (AV) převodu vzruchu až AV blok či zástavu srdeční
- potlačení uvolnění inzulinu ze slinivky břišní s následnou hyperglykemií.

Farmaceutický trh poskytuje širokou nabídku tablet s normálním nebo s retardovaným působením. Pro ilustraci jsou uvedeny některé z těchto léků:

- blokátory I. generace: verapamil, nifedipin, diltiazem
- blokátory II. generace: amlodipin, felodipin, isradipin, lacidipin, nisoldipin, nitrendipin, nivalpidin, nimodipin.

**Otrava:** Nepřiměřená, toxická dávka výrazně akcentuje výše uvedené účinky. To vede k převodním poruchám, snížení srdečního výdeje, zpomalení až zástavě srdeční akce. Výsledkem periferní vasodilatace je mnohdy kritický pokles tlaku krevního. Působení blokátoru na buňky CNS může vyprovokovat křeče. Retardované formy léku jsou při otravě závažnější o to, že se toxický účinek projeví se zpožděním a je prolongovaný (až 48 hodin). Zajímavý a důležitý je údaj, že požití více tablet najednou může být spojeno s jejich vzájemným slepením do tabletového bezoáru, který se v trávicím traktu chová zcela nepředvídatelně z hlediska rychlosti a množství uvolněné toxické substance. Tomu proto může odpovídat i střídavě horší a lepší stav intoxikovaného i náhlé, často kritické zhoršení a nezvratná zástava srdeční akce.

Otrava blokátory kalciových kanálů je považována za jednu z nejzávažnějších a nejhůř

léčitelných otrav léky v současnosti (až 30% úmrtnost!!). Vzhledem k tomu, že jejich indikace u dospělých je široká a hojná, je pravděpodobnost náhodné, nebo vědomé otravy dětí stále větší. Zejména u nejasných stavů hypotenze, poruch srdečního rytmu ap. (při měření TK, monitorování EKG) je nutno cíleně na tuto intoxikaci myslet a pátrat po ní. Časový faktor hraje významnou roli! U kojenců a batolat je riziko závažné otravy již po požití jedné či dvou tablet!!!

Léčebné možnosti při otravě jsou pouze podpůrné – symptomatické, neexistuje specifické antidotum:

- Vzhledem k hrozícím závažným komplikacím otravy je dobré, pokud to stav intoxikovaného ještě dovolí, zajistit po prvotním ošetření monitorování a léčbu na pracovišti, které ovládá všechna dostupná eliminační a terapeutická opatření.
- Ihned po stanovení diagnózy pokus o co nejrychlejší odstranění požitého léku z trávicího traktu postiženého. Do 2 hodin po požití je doporučován výplach žaludku a podání velkých množství aktivního uhlí. Později, kdy již jsou obvykle léky mimo žaludek, je doporučována celková střevní laváž – whole bowel irrigation velkým množstvím osmoticky vybalancovaných roztoků žaludeční sondou k vymývání střevního obsahu až do navození odchodu čistého roztoku (např. GoLytela, aj.).
- Snaha paralyzovat oběhové účinky kalciového blokátoru:
  - Energická a dostatečná substituce cirkulujícího krevního objemu – nitrožilní infuze k doplnění potřebného cirkulujícího objemu v cévním řečišti (1/1 Hartmanův nebo fyziologický roztok ap.), event. s podporou katecholaminů. Množství a rychlost jejich podání nelze jednoznačně doporučit. Kritériem efektu je, že musí dojít v krátké době k prokazatelnému vzestupu krevního tlaku.
  - Redukce periferní vazokonstrikce katecholaminy (dopamin, noradrenalin). Dávkování dle zvyklých schémat, titrovat do efektu.

- Zrychlení a zefektivnění srdeční práce katecholaminy (dopamin, adrenalin, dobutamin). Atropin bývá obvykle bez velkého efektu.

- Snaha kompenzovat blokádu přenosu vápníku na buněčných membránách podáním preparátů obsahujících snadno dosažitelný vápník (nitrožilní podání  $\text{CaCl}_2$ , nebo Calcium gluconicum ve velkých dávkách). U dospělých podáno dle literatury cca 30–40 g  $\text{CaCl}_2$  (přesná dávka není udávána, spíše jde o titraci). Donald uvádí u dětí dávku 10%  $\text{CaCl}_2$  10 mg/kg. Calcium chloratum 10% = 0,1 g/ml, Calcium gluconicum 0,09 g/ml.

- Intravenózní podání glukagonu 0,05 mg/kg jako bolus a poté kontinuálně 0,05 mg/kg/hod, jehož aplikace vede ke zlepšení srdeční kontraktility a frekvence.

- Inzulin i. v. při glykémii nad 10 mmol/l též příznivě ovlivňuje hemodynamické parametry.

D) Výše uvedenou léčebnou aktivitu spojit, je-li to nutné, se všemi možnostmi neodkladné resuscitace a resuscitační péče včetně stimulace srdečního svalu externími nebo nitrožilními stimulatory. V extrémním případě by snad bylo možné uvažovat i o mimotělní náhradě funkce srdce.

Z prostudované literatury bohužel také vyplývá, že ani jeden z vyjmenovaných postupů terapie nemá jednoznačný efekt. Odpověď na terapii je značně individuální.

## 2. Betablokátory

Betablokátory také patří mezi velmi rozšířené léky, takže jejich dostupnost pro náhodné otravy dětí v domácnostech je poměrně vysoká. Podle převažujícího antagonistického účinku na podtypy beta receptorů jsou rozdělovány na kardio-selektivní (beta-1-receptory v myokardu, včetně převodního systému) a na kardio-neselektivní (beta-2-receptory v stěně cév, bronších a v tukové tkáni). Tato selektivita není však absolutní a je třeba i při intoxikaci s tímto faktem počítat. Další

důležitou vlastností je přítomnost či absence částečného stimulačního efektu na betareceptory (vnitřní sympatická aktivita – ISA), která potlačuje především bradykardizující, negativně inotropní, metabolický a bronchokonstrikční účinek blokátorů. Tyto farmakokinetické vlastnosti je vhodné vzít při intoxikaci v úvahu. Pro ilustraci jsou uvedeny zástupci jednotlivých skupin:

- neselektivní bez ISA: metipranolol (Trimepranolol), propranolol, nadolol
- neselektivní s ISA: bopindolol, pindolol
- selektivní bez ISA: atenolol, betaxolol, metoprolol, bisopropolol, esmolol
- selektivní s ISA: acebutolol
- blokátory alfa i beta: labetalol, carvedilol

Při předávkování betablokátory dochází ke ztrátě specifity receptorů a jsou vyblokovány oba dva typy beta 1 i beta 2, což má za následek především pokles srdeční akce, snížení srdeční kontraktility i konduktivity převodního systému. Důsledkem je snížení srdečního výdeje hypotenze a bradykardie. Provokace bronchospazmu je poměrně vzácná, je třeba s ní počítat hlavně u disponovaných jedinců – astmatiků. Druhým nejvýznamnějším okruhem projevů intoxikace (metoprolol, propranolol, sotalol) jsou neurologické příznaky – porucha vědomí a křeče, jejichž mechanismus vzniku není zcela objasněn. Doprovodnými příznaky mohou být nauzea a zvracení. U intoxikace

blokátorů s ISA je možné zastihnout paradoxně tachykardii a hypertenzi.

Tíže klinických projevů nemusí korelovat spolehlivě s požitou dávkou a zjištěnou hladinou v séru. Toxické dávky varíují v širokém pásmu několika gramů, obvykle lze předpokládat toxické projevy při zhruba 3–5násobném překročení doporučené denní dávky. Příznaky nastupují za 1–2 hodiny po požití a mohou přetrvávat až 72 hodin podle typu preparátu. Naopak pacienti, kteří zůstávají asymptomatictí po cca 8 hodinách od požití zvláště při odchodu stolice s aktivním uhlím, mají minimální riziko rozvoje závažných příznaků a mohou být propuštěni.

Při laboratorním vyšetření je možné zastihnout hypoglykémii, hyperkalémii, zvýšení kreatininkinázy a trombocytopenii, na EKG pak bradykardii, oploštění až vymizení P vlny, poruchy AV převodu, rozšíření QRS komplexů, komorové extrasystoly, tachykardie až fibrilace.

#### Literatura

1. Asharf M, et al. Massive Overdose of Sustained-Release Verapamil: A Case Report and Review of Literature. *American Journal of the Medical Sciences* 1995; 310, 6: 258–263.
2. Buckley N, et al. Slow-release verapamil poisoning *Medical Journal of Australia*, 1993: 158.
3. Donald B, et al. Verapamil Poisoning in an Infant. *Pediatrics* 1984; 73, 4: 543–544
4. Gaudreault P. Beta adrenergic blocker intoxication. In *Grossmann Pediatric Emergency Medicine* Lippincott 1991; 350–351.
5. Holzer M, et al. Successful resuscitation of verapamil – intoxicated patient with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1999; 27, 12: 2818–2823.
6. Nelson. *Textbook of Pediatrics* 17<sup>th</sup> edition, Saunders 2004: 2370–2371.
7. Novák I. Intoxikace u dětí. *Pediatric pro praxi* 2001; 6: 34–36.

#### Léčebná opatření:

- A. Obecná: výplach a aplikace aktivního uhlí dle pravidel uvedených v části I.
- B. Podpůrná léčba: Cílem je udržení adekvátního cirkulujícího objemu: Trendelenburgova poloha, parenterální přísun krystaloidů, podpořený eventuálně aplikací vasoaktivních katecholaminů (dopamin, noradrenalin). Významnou bradykardii se snažíme ovlivnit atropinem v dávce 0,01–0,02 mg/kg i. v. s možností opakování. Bronchospasmus lze blokovat beta-2 mimetiky nebo aminofylinem. Případné křeče tlumíme diazepamem nebo fenobarbitalem.
- C. Specifickou léčbou zvláště významné bradykardie a hypotenze může být aplikace glukagonu pro jeho inotropní efekt nezávislý na betareceptorech. Možno aplikovat 1–2 bolusy 0,05 mg/kg s pokračováním kontinuálních infuzí, jak je uvedeno výše. Jeho příznivý efekt lze využít i na průvodnou hypoglykémii.