ISSN 1392-6373
SVEIKATOS MOKSLAI
2012, Volume 22, Number 5, p. 146-152

ANTIARITMIKŲ PERDOZAVIMAS: EFEKTYVI GYDYTOJO PAGALBA

ILONA ŠUŠKEVIČIENĖ[1], TOMAS BUKAUSKAS[1], LINAS PIETERIS[1], GIEDRĖ BAKŠYTĖ[2], ANDRIUS MACAS[1]

[1]Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Anesteziologijos klinika,
[2] Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Kardiologijos klinika

Raktažodžiai: *antiaritminiai vaistai, perdozavimas, toksinis poveikis.*

Santrauka

Antiaritminių vaistų perdozavimas gali sukelti pavojų gyvybei. Labai svarbu mokėti atpažinti ir gydyti apsinuodijimą. Toksinis antiaritminių vaistų pavojus ypač didėja vartojant fiksuotos dozės sudėtinius vaistinius preparatus. Toksinis antiaritmikų poveikis pasireiškia dėl įtakos širdies laidžiosios sistemos veiklai, neigiamo inotropinio poveikio, kiekvieno vaisto, tik jam būdingo, kitus organus ir sistemas veikiančio toksinio poveikio. Dažniausiai kalbant apie antiaritminius vaistus naudojama Vaughan-Williams klasifikacija. Antiaritmikų perdozavimo gydymo metu būtina spręsti kvėpavimo, hemodinamikos sutrikimo problemas, užtikrinti simptominį gydymą. Natrio hidrokarbonatas – svarbiausia priemonė šalinant greituosius natrio kanalus blokuojančių vaistų: betaadrenoblokatorių (βAB), IA, IC klasių antiaritmikų kardiotoksinį poveikį. βAB priešnuodis – gliukagonas, efektyvus apsinuodijus ir KKB. Didelių insulino dozių terapija tikslinga, ypač nepavykus stabilizuoti kraujotakos įprastinėmis priemonėmis, apsinuodijus KKB ar βAB. Intraveninis riebalinių emulsijų panaudojimas gali būti taikomas lipofilinių preparatų kardiotoksinio poveikio gydymui, pavyzdžiui verapamilio. Sunkių medikamentinio perdozavimo būklių atvejais gali tekti taikyti ir mechanines gyvybę gelbstinčias priemones: intraaortinę kontrapulsaciją, ekstrakorporinę apytaką. taip pat galimas specifinis gydymas, pavyzdžiui, hemodializė – esant hipervolemijai, elektrolitų, šarmų – rūgščių balanso sutrikimui, perdozavus kai kurių βAB (sotalolis).

ĮVADAS

Aritmijomis įprasta vadinti sutrikimus, kai pakinta širdies raumenyje generuojamo impulso vieta, dažnis, reguliarumas ar laidumas. Svarbu atminti, kad antiaritminių vaistų perdozavimas gali sukelti pavojų gyvybei. Todėl ypatingai svarbu mokėti atpažinti, gydyti apsinuodijimą. Toksinis antiaritminių vaistų pavojus ypač didėja vienu metu vartojant kelių pavadinimų vaistinius preparatus. Vienu metu nurijus kelias tabletes, kuriose yra tapačios veikliosios medžiagos, suminė koncentracija kraujyje gali viršyti toksinę. Ypač tai aktualu pacientams, turintiems daug gretutinių susirgimų, kuriems paskiriama vartoti skirtingų ar sudėtinių vaistų kiekvienam sutrikimui gydyti, ne visada įsigilinant į vaistų sudėtis. Biron atliktoje bandomojoje studijoje nustatyta, kad per metus gydytojas išrašo apie 23 pavadinimų sudėtinių vaistų [1]. Tik 14% gydytojų rašiusių receptus pusmečio laikotarpyje galėjo įvardinti generinius išrašomo vaisto pavadinimus. [2].

Toksinis antiaritmikų poveikis pasireiškia dėl [3]:

1. Įtakos širdies laidžiosios sistemos veiklai (iki 20% pacientų). Proaritminis poveikis būdingiausias flekainidui → chinidinui → propafenonui → sotaloliui.
2. Neigiamo inotropinio poveikio. Verapamilis, βAB – labiau mažina inotropinę funkciją, lidokainas, amiodaronas – neženkliai.
3. Kiekvieno vaisto, tik jam būdingo, kitus organus ir sistemas veikiančio toksinio poveikio.

Dažniausiai kalbant apie antiaritminius vaistus naudojama Vaughan-Williams klasifikacija (1 lentelė).

Tyrimo tikslas - pasiūlyti susistemintus pagalbos metodus efektyviam gydymui, esant antiaritminių medikamentų perdozavimui.

TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

Atlikta mokslinių straipsnių, rekomendacijų apžvalga, analizė. Iš viso apžvelgta 50 mokslinių darbų nagrinėjama tematika, atrinkta 20 publikacijų, aktualiausiai atitinkančių antiaritminių medikamentų perdozavimo temą. Remiantis šiomis publikacijomis, pagalba, esant antiaritminių medikamentų perdozavimui, susisteminta, maksimailiai koncentruotai ir aiškiai pateikta publikacijoje.

IA klasė. IA klasės antiaritminiai vaistai Lietuvoje ne-

Adresas susirašinėti: Andrius Macas, el. p. andrius.macas@kmuk.lt

1. lentelė. Antiaritminių vaistų klasifikacija

Klasė	Atstovai	Veikimas
IA	Chinidinas, prokainamidas, dizopiramidas.	Natrio kanalų blokada. Blogina laidumą ir ilgina repoliarizaciją.
IB	Lidokainas, meksiletinas, tokainidas, fenitoinas	Natrio kanalų blokada. Neveikia laidumo ir trumpina repoliarizaciją.
IC	Flekainidas, propafenonas, moricizinas	Natrio kanalų blokada. Blogina laidumą, mažai veikia repoliarizaciją.
II	Beta adrenoreceptorius blokuojantys vaistai: β_1/β_2 -neselektyvūs, β_1-selektyvūs	Simpatolitinis veikimas, sumažina širdies beta adrenerginį veiklumą.
III	Amiodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas, bretiliumas, dronedaronas, dofetilidas	Kalio kanalų blokatoriai.
IV	Kalcio kanalus blokuojantys vaistai (verapamilis, diltiazemas ir kt.)	Kalcio srovių širdyje blokada, sulėtina laidumą tose srityse, kur veikimo potencialo kilimas priklauso nuo kalcio: sinusiniame, AV mazguose.
Kiti antiaritmikai	Adenozinas, digoksinas, magnis, kalis, atropinas	

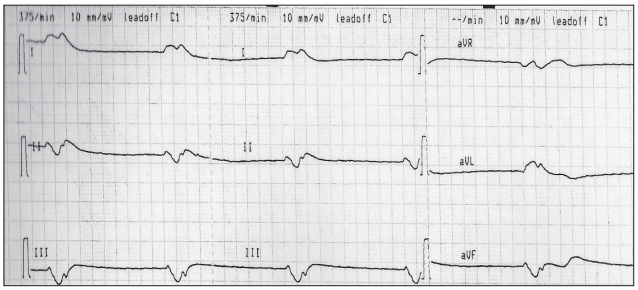
registruoti. Dažniausiai minimas šios klasės atstovas yra chinidinas, trumpai jį aptarsime**.** Šis medikamentas gali būti naudojamas prieširdžių plazdėjimo ar virpėjimo metu sinusinio ritmo grąžinimui, palaikymui, taip pat skilvelių virpėjimo ar skilvelinės tachikardijos pasikartojimo profilaktikai. IA klasės antiaritminiams vaistams būdingas siauras terapinis langas, todėl ilgalaikis jų vartojimas susijęs su daugybe pašalinių ir toksinių reiškinių ir gyvybei grėsmingomis pasekmėmis ūmaus perdozavimo metu. Toksinės chinidino koncentracijos sukelia stiprią natrio kanalų blokadą ir sulėtina laidumą visoje širdyje. Dėl neigiamo inotropinio poveikio gali paryškėti širdies nepakankamumo simptomai, hipotenzija, ilgėja QT intervalas, padidėja *torsades de pointes* grėsmė, gali atsirasti chinidininė sinkopė (praeinantis sąmonės netekimas dėl paroksizminės skilvelinės tachikardijos) [3,4]. Toksinis poveikis virškinimo sistemai pasireiškia blogu apetitu, pykinimu, vėmimu, viduriavimu. Perdozavus vaisto galima stebėti cinchonizmo sindromą – simptomų kompleksą, kliniškai manifestuojantį galvos skausmu, prakaitavimu, ūžimu ausyse, galvos skausmu, silpnumu, plaukų slinkimu, pablogėjusiu regėjimu. Atlikus laboratorinius kraujo tyrimus gali būti nustatyta trombocitopenija, neutropenija, hemolizinė anemija, eozinofilija. Keliuose klinikiniuose tyrimuose nustatytos staigios mirtys, siejamos su IA klasės antiaritmikų vartojimu [5].

Perdozavus 1a klasės antiaritmikų, rekomenduojamas gydymas [5]: žarnyno valymas; aktyvintos anglies skyrimas po žarnyno išvalymo; natrio bikarbonatas - antagonizuoja blokuojantį chinidino poveikį natrio laidumui ir gali panaikinti kardiovaskulinius toksiškumo požymius; simptominis gydymas; diurezės forsavimo praktinė nauda diskutuojama, ši priemonė gali sukelti IA klasės antiaritmiko indukuotą širdies nepakanamumą; hemofiltracija negalima dėl patvaraus proteinų ir antiaritmiko sukibimo [6].

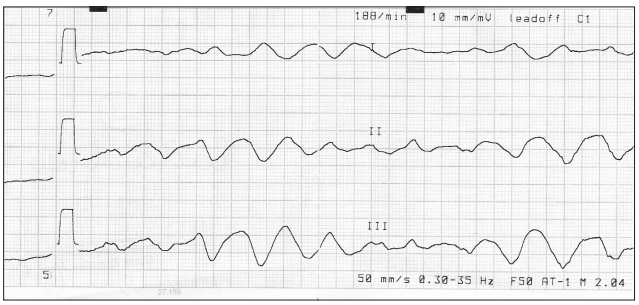
IB klasė. Šios klasės atstovas lidokainas gali būti vartojamas kaip vietinis anestetikas ir antiaritminis vaistas skilvelinėms aritmijoms gydyti. Toksinė dozė ≥3 mg/kg (max 300 mg). Perdozavimo reiškiniai dažniau stebimi vartojant jį nuskausminimo tikslams, nes skiriama didesnė dozė. Vartojant lidokainą širdies ritmo sutrikimams gydyti šalutiniai poveikiai daugiausia stebimi skiriant ≥3 mg/min dozę. Aktyvus lidokaino metabolitas glicineksilididas yra toksiškas, todėl lidokaino intraveninis skyrimas ilgiau nei 24 – 48 val. yra kontraindikuotinas. Pasiekus lidokaino konc. kraujyje 5-7 µg/ml galimas stiprus poveikis centrinei nervų sistemai (haliucinacijos, traukuliai, kalbos sutrikimai, svaigimas, rijimo sutrikimas, dusulys), širdies ir kraujagyslių sistemai (arterinio kraujospūdžio sumažėjimas, bradikardija, retai – EKG stebimas QRS komplekso išplitimas, P-R intervalo prailgėjimas, II° arba III° AV blokada, sinusinio mazgo veiklos išnykimas, skilvelių virpėjimas, asistolija).

IB klasės antiaritmikų perdozavimo gydymas: dažniausiai perdozavimo požymiai būna tranzitoriniai ir pagalbos neprireikia;

Rekomenduojamas protokolas [7]: būtina nedelsiant nutraukti lidokaino infuziją; gyvybinių f-jų užtikrinimas remiantis ABC principu; dialize iš organizmo pašalinama tik 10 – 12% lidokaino dozės.



1 pav. Platūs QRS kompleksai

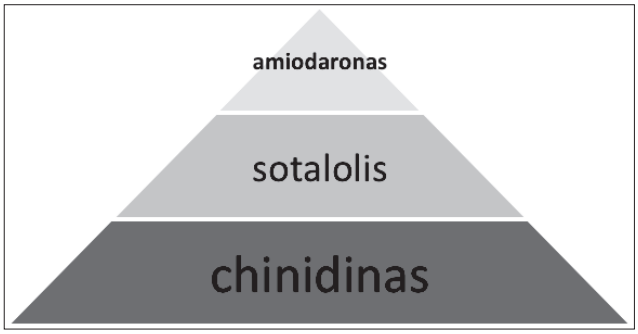


2 pav. Verpstinė skilvelinė tachikardija.

Lipidų infuzijos efektyvumas, siekiant apsaugoti ar gydyti širdies ir kraujagyslių sistemas, esant lidokaino toksiniam poveikiui, įrodytas bandymais su gyvūnais. Patikimų mokslinių tyrimu su žmonėmis dar nėra, tačiau pavieniai klinikiniai bandymai nuteikia optimistiškai. Simptominis gydymas: užsitęsus traukuliams skirti diazepamą; hipotenzija - subalansuoti skysčių kiekį, paguldyti pacientą, kojas pakelti aukščiau nei galva, progresuojant šokui - simpatikomimetikai, intraaortinė balioninė kontrapulsacija; bradikardiją šalinti 0,5 - 1 mg atropino sulfato intravenine injekcija, suminė dozė 3mg, išorinė elektrinė širdies stimuliacija.

IC klasė. Atstovas – propafenonas. Skiriamas skilvelinėms, supraventrikulinėms aritmijoms gydyti [8]. Ritmo sutrikimų profilaktikai skiriami ligoniams be struktūrinių širdies pakitimų. Būdingas proaritminis veikimas esant struktūriniams miokardo pakitimams, slopina miokardo kontrakciją. Terapinė propafenono kraujo plazmos konc. (0,1-1,0mg/l) [9]. Didžiausias poveikis yra širdies laidžiajai sistemai – slopina impulsų generavimą, trikdo laidumą, sukelia hipotenziją. EKG matomas pailgėjęs QRS intervalas (1pav.), dažnai viršijantis 200ms trukmę. QT paθ ilgėjimas dažniausiai dėl QRS pailgėjimo. Perdozavimas taip pat sukelia *torsades de pointes* (2pav.), skilvelines aritmijas, skilvelių virpėjimą, asistoliją. Kiti perdozavimo požymiai – pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, sąmonės sutrikimas, suprastėjęs matymas, koma, traukuliai, kepenų fermentų kiekio padidėjimas.

IC klasės antiaritmikų perdozavimo gydymas: užtikrinamos gyvybiškai svarbių organų funkcijos, remiantis ABC principu; stacionare plaunamas skrandis, jei ligonis atvyko per 1 val. nuo apsinuodijimo; atropinas turėtų būti skiriamas prieš skrandžio plovimą, kad būtų išvengta širdies sustojimo ar ryškesnės bradikardijos dėl *n. vagus* stimuliacijos; aktyvuota anglis 1-2g/kg, skiriama jei nuo apsinuodijimo pradžios praėjo ne daugiau kaip 1 - 2 val.; ikistacionariniu etapu nerekomenduojama sukelti vėmimo, nes staigus sąmonės sutrikimas gali sąlygoti aspiraciją; vidurius laisvinantys vaistai neskiriami, jei propafenonas išgertas prieš kelias valandas; visi 1A ir 1B klasės antiaritminiai vaistai kontraindikuotini, nes gali paūmėti natrio kanalų blokada ir aritmijos (pvz: ST pereiti į asistoliją); dėl gausaus jungimosi su baltymais (>95%) ir didelio pasiskirstymo tūrio, hemodializė yra neefektyvi, o bandymas pašalinti junginį hemoperfuzijos būdu yra nedaug veiksmingas.



3 pav. Antiaritminiai vaistai, dažniausiai sukeliantys ilgo QT sindromą

Simptominis gydymas: hipotenzijos korekcijai – Trendelenburgo padėtis, infuzoterapija kristaloidais, esant reikalui, vazopresoriai, ankstyvos didelių dozių natrio bikarbonato infuzijos; esant „verpstinei“ skilvelinei tachikardijai (*Torsades de pointes)*, skirti 1 – 2 g magnio sulfato į/v. po 10 – 15 min. dozę galima pakartoti, esant reikalui skirti infuziniu būdu 2 – 10 mg/min. greičiu; monomorfinė skilvelinė tachikardija – defibriliuojama; bradikardija - laikina elektrinė širdies stimuliacija (atropinas, izoproterenolis paprastai neveiksmingi); įvykus traukuliams – švirkšti diazepamo 5 – 20 mg į/v. jei traukuliai tęsiasi – skirti barbitūratus; pacientus, kurie išgėrė daugiau nei 1 g propafenono, būtina stebėti 24 val. intensyvios terapijos skyriuje; pacientai turi būti stebimi kol normalizuosis EKG.

II klasė. Šiai klasei priklauso β adrenoblokatoriai(BAB). Skiriami prieširdinių, skilvelinių ritmo sutrikimų gydymui, efektyviausi aritmijų, sukeltų katecholaminų pertekliaus, gydymui. Efektyvūs ilgalaikei skilvelinių ritmo sutrikimų prevencijai, sergant išemine širdies liga.

Atstovai – metoprololis, esmololis. Metoprololis yra konkurencinio veikimo b adrenoreceptorių antagonistas, kuris pasirinktinai blokuoja b_1 adrenoreceptorius (yra selektyvus širdžiai), neturi vidinio simpatomimetinio (dalinio agonistinio) aktyvumo ir turi panašų į propranololio b adrenoreceptorius blokuojantį aktyvumą. Sukelia neigiamą chronotropinį poveikį širdžiai, todėl, pavartojus šio vaistinio preparato, sumažėja širdies minutinis tūris ir sistolinis kraujospūdis. Skiriamas arterinės hipertenzijos, lėtinės stabiliosios krūtinės anginos, stabilaus simptomus sukeliančio širdies nepakankamumo (II–IV klasės pagal *NYHA*, kairiojo skilvelio išvarymo frakcija < 40 %), širdies aritmijų, ypač supraventrikulinės tachikardijos, ūminio miokardo infarkto gydymui. Esmololis - ypač trumpai veikiantis β1 selektyvus adrenoreceptorių antagonistas. Šio vaisto struktūroje yra esterinė jungtis, todėl raudonųjų kraujo kūnelių esterazės sparčiai ardo esmololį į metabolitą, turintį silpną trauką β receptoriams. Vaistas gali būti skiriamas ūminių aritmijų gydymui chirurginių procedūrų ar kritinių situacijų metu. Lyginant su kitais β blokatoriais, nutraukus esmololio infuziją, gydomasis poveikis sparčiai sumažėja,

todėl yra saugesnis už kitus β blokatorius. Toksinė βAB dozė yra 2 – 3 kartus didesnė už gydomąją ir gali būti pavojinga gyvybei. Perdozavus βAB gali prasidėti sunki hipotenzija, sinusinė bradikardija, atrioventrikulinė blokada, širdies nepakankamumas, kardiogeninis šokas, širdies sustojimas, bronchospazmas, kvėpavimo nepakankamumas, sąmonės netekimas iki komos, traukuliai, pykinimas, vėmimas, gliukozės apykaitos sutrikimas, hiperkalemija. Nutraukus staiga, ypač sergant ar įtariant išeminę širdies ligą – gali paūmėti krūtinės angina, įvykti mokardo infarktas.

βAB perdozavimo gydymas: užtikrinamos ir stabilizuojamos gyvybinės funkcijos; skrandžio plovimas atliekamas ne vėliau kaip per 2 val. po vaisto perdozavimo, prasidėjus bradikardijai skrandžio plovimo metu skiriamas ir atropinas; aktyvinta anglis iki 2 val. po apsinuodijimo, 1 – 2 g/kg; priešnuodis – gliukagonas. Jo skiriama 5 – 10 mg į/v., vėliau infuziniu būdu 2 – 10 mg/val. su 5% gliukozės tirpalu; hemodializė – sunkiai apsinuodijus, kai neveiksmingas gydymas gliukagonu ir kitais vaistais.

Simptominis gydymas: bradikardija – skirti atropino iki 3 mg suminės dozės, išorinė elektrinė širdies stimuliacija; hipotenzija – infuzoterapija fiziologiniu tirpalu, vazopresoriai (noradrenalinas), intraaortinė kontrapulsacija; užregistravus QRS kompleksų plėtimąsi EKG– skiriama natrio hidrokarbonato tirpalo į/v.; prasidėjus grėsmingoms skilvelinėms aritmijoms defibriliuojama; esant EKG *Torsades de pointes* 1 – 2 g magnio sulfato į/v., po 10 – 15 min. dozę galima pakartoti, esant reikalui skirti infuziniu būdu 2 – 10 mg/min. greičiu; prasidėjus bronchospazmui purškiama β2-simpatomimetiko, jei to nepakanka, apsvarstomas intraveninis β2-simpatomimetiko ar aminofilino skyrimas; pradėjus formuotis plaučių edemai skiriama diuretikų; hipoglikemijos metu skirtinas didelės koncentracijos gliukozės tirpalas; traukulių gydymui – diazepamas, sunkiais atvejais galimi barbitūratai; norint padidinti βAB išskyrimą rekomenduojama padidinti diurezę.

III klasė. Šios klasės medikamentai plačiai naudojami prieširdinių ir skilvelinių ritmo sutrikimų gydymui bei prevencijai. Atstovas - amiodaronas. Reguliariai vartojant dideles preparato dozes (>400 mg/parai), šalutiniai reiškiniai pasireiškia daugiau nei ¾ pacientų, terapinės vaisto koncentracijos ribos: 1-4 mmol/L. Perdozavus amiodarono gali atsirasti simptominė bradikardija, širdies blokada, asistolija, hipotenzija, atsparumas elektrinei kardioversijai, taip pat pailgėti QT intervalas (3 pav.) ir kilti *torsades de pointes*. Dėl fosfolipidų sankaupų plaučių audinyje, autoimuninio pažeidimo, toksinio jodo poveikio, galimas toksinis plaučių pažeidimas. Amiodaronui slopinant T4 virtimą į T3, gali sutrikti skydliaukės funkcija. Dėl ragenoje besikaupiančio lipofuscino pažeidžiamas regėjimas. Rečiau nustatomas odos pažeidimas, trombocitopenija, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, tremoras, periferinė neuropatija, ataksija, delyras. Prieš pradedant pacientui vartoti amiodaroną, rekomenduojama ištirti skydliaukės funkciją, nustatyti kepenų fermentų aktyvumą, K^+ jonų koncentraciją kraujyje, taip pat rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą, EKG. Pradėjus vartoti vaistą, skydliaukės funkciją atspindintys rodikliai (T_3, T_4, TSH), kepenų fermentų aktyvumas, K^+ jonų koncentracija turėtų būti monitoruojami kas 6 mėnesius. Krūtinės ląstos rentgenograma, pulmonologinis ištyrimas, EKG atlikimas rekomenduotini, jeigu blogėtų paciento būklė, atsirastų simptominiai pokyčiai. Reguliarus akių ir regėjimo patikrinimas rekomenduotinas tik esant regos sutrikimui [10].

2010 m. Lietuvoje registruotas naujas antiaritminis vaistas – Dronedaronas. Skiriamas prieširdžių virpėjimo pasikartojimo prevencijai arba skilvelių susitraukimų dažnio mažinimui kliniškai stabiliems pacientams, kuriems yra buvęs ar esamas prieširdžių virpėjimas iki 6 mėn., kol virpėjimas nepermanentinis. Perdozavus: retas širdies plakimas, širdies nepakankamumas, pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas, nuovargis.

III klasės vaistų perdozavimo gydymas: per 1 val. nuo apsinuodijimo galima sukelti vėmimą; stacionare – išplauti skrandį, jei praėjo ne daugiau kaip 2 val. nuo apsinuodijimo pradžios; aktyvinta anglis 1 – 2 g/kg; simptominei bradikardijai, AV laidumo sutrikimams gydyti skirtinas atropinas, izoproterenolis, jeigu nėra efekto - taikoma laikina endokardinė širdies stimuliacija; *Torsades de pointes* gydyti skirti 1 – 2 g magnio sulfato į/v, po 10 – 15 min. dozę galima pakartoti, esant reikalui skirti infuziniu būdu 2 – 10 mg/min. greičiu; monomorfinė skilvelių tachikardija gydoma defibriliacija ar IB klasės antiaritminiais vaistais.

IV klasė. Šiai grupei priklauso kalcio kanalus blokuojantys vaistai (KKB) [11]. Vartojami supraventrikulinei tachikardijai gydyti, skilvelių susitraukimo dažnio retinimui, esant prieširdžių virpėjimui ar plazdėjimui. Atstovai - verapamilis ir diltiazemas. Verapamilis yra antro pasirinkimo vaistas po adenozino, gydant atrioventrikulines paroksizmines tachikardijas. Dažna klaida, gydant IV klasės antiaritminiais vaistais: esant skilvelinei tachikardijai, ji neteisingai diagnozuojama kaip supraventrikulinė tachikardija ir paskiriamas gydymas verapamiliu. Tai gali pabloginti pacientų būklę. Aktualu, kad ši vaistų grupė plačiausiai taikoma deriniuose su antihipertenziniais vaistais.

KKB slopina ekstraląstelinio kalcio patekimą į miokardo ląsteles per įtampos reguliuojamus L-tipo kalcio kanalus. Kalcis, patekęs į širdies skersaruožius, lygiuosius raumenis, stimuliuoja jų susitraukimą. Perdozavus KKB

slopinama miokardo funkcija ir sukeliama ryški periferinė vazodilatacija [12]. IV klasės antiaritmikų galimas toksinis poveikis priklauso nuo dozės, dažniausiai pasireiškia: hipotenzija, šokas, skilvelių virpėjimas, didelės dozės gali sukelti atrioventrikulinę blokadą, sergantiems sinusinio mazgo liga, verapamilis gali sukelti jo sustojimą; kiti poveikiai: pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, nuovargis, nervingumas, periferinė edema, hiperglikemija dėl insulino sekrecijos slopinimo [13].

IV klasės medikamentų perdozavimo gydymas [14]: gyvybinių funkcijų užtikrinimas; KKB indukuoto šoko atveju- katecholamininiai vazopresoriai; per pirmąsias 2 val. skrandžio plovimas; veiksminga aktyvinta anglis, ypač apsinuodijus prolonguoto veikimo vaistais, kartotines dozes skirti iki 48 - 72 val.; priešnuodžiai: kalcio druskos, gliukagonas. Kalcio druska 10%**,** pradinė intraveninė smūginė dozė 1-2g (10-20ml 10%) ir pradedama tęstinė infuzija 20-40mg/kg/val. Būtina monitoruoti širdies veiklą, tirti kalcio kiekį plazmoje. Bradikardija, hipotenzija, refrakteriškos atropinui, kalcio druskoms, vazopresoriams, gydomos gliukagonu [15]. Gliukagonas **-** 5 – 10 mg į/v., vėliau infuziniu būdu 2 – 5 – 10 mg/val. greičiu su 5% gliukozės tirpalu [15]; hiperinsulinemijos/euglikemijos terapija (HIET). Manoma, kad pagerina inotropiją, periferinių kraujagyslių rezistentiškumą šoko metu, skatindama angliavandenių panaudojimą lygiuosiuose raumenyse [16]. Rekomendacijos, parengtos vadovaujant Boyer, siūlo HEIT taikyti tik esant neefektyviai infuzoterapijai, vazopresoriams, kalcio preparatams [17,18]. HIET protokole nurodoma skirti 50% dekstrozę, trumpo veikimo insuliną (0,5-1,0 VV/kg) boliusu, vėliau (0,5-1,0 VV/kg/val.) trumpo veikimo insulino intravenine infuzija [19]. Šalutinis HIET poveikis – hipoglikemija, hipokalemija. Kapiliarinė glikemija turėtų būti monitoruojama kas 20 min. per pirmą valandą. Vėliau kalio ir glikemijos kontrolė atliekama kas valandą.

Simptominis gydymas: bradikardija – skirti atropino iki 3 mg suminės dozės, išorinė elektrinė širdies stimuliacija; hipotenzija – infuzoterapija fiziologiniu tirpalu, vazopresoriai (noradrenalinas); hipoinsulinemijai gydyti 0,5 – 1 VV/kg insulino su 25 g gliukozės, stebėti ir koreguoti gliukozės ir kalio kiekį kraujyje.

Kiti antiaritminiai vaistai. Adenozinas yra nukleotidas, natūraliai jo yra visame organizme. Slopina atrioventrikulinio mazgo laidumą, padidina jo refrakterinį periodą, poveikis sinusiniam mazgui yra mažesnis. Vartojamas greitam paroksizminės supraventrikulinės tachikardijos nutraukimui. Jo efektas pasireiškia dėl poveikio į kalio kanalo jonus sinusinio mazgo, prieširdžių ir atrioventrikulinio mazgo lygyje. Kadangi adenozinui jautrių kalio kanalų nėra skilvelių miocituose, jis neveikia skilvelinių ritmo sutrikimų.. Toksinis adenozino poveikis: dusulys, dažnas deginimas krūtinėje dėl vainikinių arterijų spazmo,bronchospazmas, galima AV blokada, tačiau šis poveikis dažnai trumpas, naujų aritmijų provokavimas, esant papildomiems laidumo takams ir blokuotam AV mazgui, sinusinė bradikardija, skilvelių ekstrasistolija, gali pasireikšti skilvelių, prieširdžių virpėjimas, retai stebimas galvos skausmas, hipotenzija, pykinimas, parestezijos.

Medikamento perdozavimo gydymas: adenozino veikimo trukmė yra labai trumpa, todėl toksinis medikamento efektas praeina savaime [20]; užsitęsęs šalutinis poveikis gydomas simptomiškai; ksantinai (kofeinas, teofilinas) yra konkurenciniai adenozino antagonistai.

Digoksinas yra širdį veikiantis glikozidas. Skiriamas širdies susitraukimų dažniui retinti, esant prieširdžių virpėjimui. Lėtina impulsų pravedimą pro AV mazgą, todėl retėja ŠSD, didina parasimpatinės sistemos tonusą, tai skatina prieširdžių plazdėjimą pereiti į virpėjimą (lengviau grąžinti sinusinį ritmą), stiprina miokardo kontrakciją. Toksinis digoksino poveikis dažniausiai pasireiškia, kai koncentracija serume yra didesnė kaip 2,56 nanomolio/l, tačiau atskirų pacientų organizme ši ribinė koncentracija gali gerokai skirtis. Vis dėlto toksinis poveikis gali pasireikšti ir tuo atveju, kai digoksino koncentracija serume yra mažesnė. Nusprendžiant, ar simptomus pacientui sukėlė digoksinas, svarbu įvertinti klinikinę būklę, inkstų funkciją, ypač vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, kalio koncentraciją serume bei skydliaukės funkciją.

Sunkiausias poveikis širdžiai pasireiškia nuo perdozavimo praėjus 3-6 valandoms ir gali trukti 24 valandas ar dar ilgiau. Toksinis digoksino poveikis gali sukelti širdies ritmo sutrikimą, panašų į sutrikimą, nuo kurio šio preparato buvo skirta (pvz., galima prieširdžių tachikardija su kintančia atrioventrikuline blokada, kliniškai primenanti prieširdžių virpėjimą). Esant sinusinio mazgo silpnumo sindromui, digoksinas gali pasunkinti sinusinę bradikardiją arba sukelti sinatrialinę blokadą. Gydomoji digoksino dozė gali ilginti PR intervalą ir sukelti ST segmento nusileidimą elektrokardiogramoje. Ūminei intoksikacijai būdinga hiperkalemija, nes slopinamas (Na^+-K^+) siurblys. Toksinis digoksino poveikis gali pasireikšti beveik bet kokio tipo aritmija, I-III° AV blokada, sinusine bradikardija, prieširdžių, atrioventrikulinės jungties tachikardija, priešlaikiniu skilvelių susitraukimu, regos, CNS sutrikimu, pykinimu, vėmimu, viduriavimu, odos bėrimais.

Jei taikomas kardioversija tiesioginės elektros srovės impulsu, toksinis širdį veikiančių glikozidų poveikis labai didina pavojingo širdies ritmo sutrikimo riziką, jos padi-

dėjimas būna proporcingas naudojamo elektros impulso energijai. Jei digoksino vartojančiam pacientui planuojama kardioversija tiesioginės elektros srovės impulsu, digoksino vartojimas turi būti nutrauktas iki procedūros likus 24 valandoms. Skubiu atveju, pvz., kilus skilvelių virpėjimui, skilvelinei tachikardijai be pulso bangos, kardioversijos metu būtina naudoti mažiausios energijos impulsą. Jei manoma, kad ritmo sutrikimą sukėlė širdį veikiantys glikozidai, tokio ligonio gydyti kardioversija tiesioginės elektros srovės impulsu negalima.

Gydymas: jei perdozuota neseniai, preparato kiekį galima mažinti plaunant skrandį; išgėrus labai didelę glikozido dozę, skiriama aktyvintosios anglies; aritmija, kai širdis susitraukinėja retai, gali reaguoti į atropiną, tačiau gali prireikti laikinai stimuliuoti širdį; būtina šalinti hipokalemiją. Išgėrus toksinę digoksino dozę, skatinamas kalio išsiskyrimas iš griaučių raumenų. Digoksino perdozavusiam ligoniui kalio preparatų galima vartoti tik ištyrus kalio koncentraciją serume; jei kitoks gydymas nesėkmingas, komplikacijos greitai neutralizuojamos į veną suleidus digoksinui specifinio (avių) antikūno fragmentų (Fab). Vienintelis specifinis preparatas toksiniam digoksino poveikiui gydyti yra sudarytas iš digoksinui atsparių specifinių avių antikūno fragmentų (Digibind®); jei pasireiškia gyvybei pavojingas toksinis poveikis, digoksino šalinimas iš organizmo dialize nėra labai veiksmingas; priimant sprendimą, ar tęsti gydymą digoksinu, gali būti naudinga ištirti jo koncentraciją serume, tačiau jei buvo pavartota toksinė kitokio glikozido dozė, galima kryžminė reakcija, todėl tyrimo rodmenys gali būti klaidingi.

Toksinio kardiogeninio šoko gydymo ypatumai: natrio hidrokarbonatas – svarbiausia priemonė šalinant greituosius natrio kanalus blokuojančių vaistų kardiotoksinį poveikį (βAB, IA, IC); βAB priešnuodis – gliukagonas (gliukagonas 5 – 10 mg į/v., vėliau infuzija 2 – 5 – 10 mg/val. su 5% gliukozės tirpalu), efektyvus sunkiai kraujotakos ir KKB; didelių insulino dozių terapija, ypač nepavykus stabilizuoti kraujotakos įprastinėmis priemonėmis, apsinuodijus KKB ar βAB; intraaortinės kontrapulsacijos ir išorinių kraujotaką palaikančių priemonių taikymas; riebalinių emulsijų panaudojimas lipofilinių preparatų kardiotoksinio poveikio gydymui (verapamilio).

Specifinis gydymas: hemodializė – esant hipervolemijai, elektrolitų, šarmų – rūgščių balanso sutrikimui, perdozavus kai kurių βAB (sotalolis), pašalinama 10 – 12 % lidokaino dozės; kalcio chloridas – 10% 10 – 20 ml, jeigu reikia, kartojama (panaikina neigiamą inotropinį poveikį, šalina AV laidumo sutrikimus, apsinuodijus kalcio kanalų blokatoriais).

Simptominis gydymas: bradikardijai šalinti: 0,5 - 1 mg atropino sulfato intravenine injekcija, izoproterenolis, išorinė elektrinė širdies stimuliacija; "verpstinei" skilvelinei tachikardijai (*Torsades de pointes)* 1 – 2 g magnio sulfato, po 10 – 15 min. dozę galima kartoti, esant reikalui, 2 – 10 mg/min. infuzija; monomorfinė skilvelinė tachikardija – defibriliacija; bronchospazmas - purškiamas beta-2-simpatomimetikas, jei to nepakanka, apsvarstomas intraveninis beta-2-simpatomimetiko arba aminofilino skyrimas; prasidėjus traukuliams – diazepamas 5 – 20 mg į/v,, trumpai veikiantys barbitūratai.

IŠVADOS

Mokslinėje literatūroje galima rasti nemažai informacijos apie efektyvų gydymą perdozavus antiaritminių medikamentų, tačiau susisteminta gydymo informacija ne visada prieinama laiku pagalbos teikimo vietoje. Todėl svarbu atminti, kad pagrindinis apsinuodijusių asmenų gydymo tikslas yra stabilizuoti ir palaikyti organizmo gyvybines funkcijas iki perdozuoto medikamento poveikio pabaigos. Tai galima pasiekti prisimenant pagrindinius žingsnius:

- Užtikrinti ir palaikyti kvėpavimo takų praeinamumą.
- Skirti deguonies terapiją (DPV).
- Spręsti kraujotakos problemas.
- Nespecifinės detoksikacijos priemonės.
- Skirti specifinį gydymą (priešnuodžius, hemodializę).
- Simptominis gydymas.

Literatūra

1. Biron P. A hopefully based pilot survey of physicians' knowledge of the content of drug combinations. Can Med Assoc J. 1973;109: 35,37,39.

2. Gokel Y, Paydas S, Duru M. High-dose verapamil-trandolapril induced rhabdomyolysis and acute renal failure. Am J Emerg Med. 2000;18:738 –93.

3. Aronson Ed. J. K. Meyler's Side Effects of Drugs. Elsiever. 2006;15: 36-41,148-173.

4. Zabiela V. Šalutiniai antiaritminių vaistų poveikiai. Kardiologijos praktika. 2009;5:36.

5. Kim SY, Benowitz NL. Poisoning due to class IA antiarrhythmic drugs. Quinidine, procainamide and disopyramide. 1990;5(6):393-420.

6. Hanley N.A., Bourke J.P., Gascoigne A.D. Survival in a case of life-threatening flecainide overdose. Intensive Care Med. 1998; 24:740-742.

7. Mehra P, Caiazzo A, Maloney P. Lidocaine Toxicity. Anesth Prog.1998;45:38-41.

8. National Institute for Health and Clinical Excellence (2006) NICE clinical guideline 36—atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation.

9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guideline 36 – Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG036nice guideline.pdf. Accessed March 2009.

10. Ovaska H., Ludman A., Spencer E. P, Wood D. M, Jones A. L, Dargan P. I. Propafenone poisoning--a case report with plasma propafenone concentrations J. Med. Tox. 2010; 6:37–40.

11. Albertson TE. TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. Ann Emerg Med 2001;37:82.

12. Pearigen PD, Benowitz NL. Poisoning Due to Calcium Anta-

gonists: Experience with Verapamil, Diltiazem and Nifedipine. 1991; 6: 408-430.

13. Yuan TH, Kerns WP, II, Tomaszewski CA, Ford MD, Kline JA. Insulin_/glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonism poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1999;37:463_/74.

14. DeRoos F. Calcium channel blockers. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies 8th. McGraw-Hill. 2006.

15. Holly F. Pohler. A Little Goes a Long Way: Clinical Management of Calcium Channel Blocker Overdose. J Emerg Nurs 2006;32:347-9.

16. Dart RT. The 5 minute toxicology consult. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins, A Woiter Kluwer Company, 2000; 618-21.

17. Green SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. Intensive Care Med 2007;33:2019 –24.

18. Boyer EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. N Engl J Med 2001;344:1721–2.

19. Boyer EW, Duic PA, Evans A. Hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy for calcium channel blocker poisoning. Pediatr Emerg Care 2002;18:36 –7.

20. Losek JD, Endom E, Dietrich A, et al. Adenosine and pediatric supraventricular tachycardia in the emergency department: multicenter study and review. Ann Emerg Med 1999 Feb; 33(2): 185-91.

OVERDOSE OF ANTIARRHYTMIC DRUGS:
EFECTIVE MEDICAL ASSISTANCE

Ilona Šuškevičienė, Tomas Bukauskas, Linas Pieteris,
Giedrė Bakšytė, Andrius Macas

Summary

Key words: antiarrhytmics, overdose, toxic effect.

Overdose with antiarrhytmic drugs is very dangerous. Supportive measures are often required during the treatment of intoxication. Antiarrhythmics are known to have significant side effects and these especially include profound hypotension, vasodilation, negative inotropic effects, bradycardia. Although different classification schemes have been proposed, the first scheme (Vaughan-Williams) is still the one that most physicians use when speaking of antiarrhytmic drugs. Management of intoxication with antiarrhytmic agents includes gut decontamination with provision of respiratory support and treatment of cardiovascular system as needed. Hypertonic sodium bicarbonate, by antagonising the inhibitory effect on sodium conductance, may reverse many or all manifestations of cardiovascular toxicity. Glucagon, insulin infusion should be considered in patiens with moderate to severe calcium channel blocker and betaadrenoblocers overdose. Supportive care including the use of phosphodiesterase inhibitors, adrenergic agents, cardiac pacing, balloon pump or extracorporeal circulation is frequently indicated if antidotal therapy is not effective. Intravenous fat emulsion decreases cardiotoxity from several lipid-soluble drugs, including verapamil. Calcium salts may be given to overcome negative inotropic effects, impaired atrioventricular (AV) conduction. Hemodialysis sometimes is useful in case of sotalol overdose.

Correspondence to: andrius.macas@kmuk.lt

Gauta 2012-09-19