

KARDIOVASKULAARSED RAVIMID JA NENDE TOKSILISUS

Kristiina Põld
Mürgistusteabekeskus
Põhja-Eesti Regionaalhaigla



Ravimiameti statistika 2006-2010 www.sam.ee

Tabel 5. 20 enam kasutatud toimeainet ATC koodi alusel aastal 2010.
Table 5. 20 most used active substances by ATC code in 2010.

Nr	ATC kood ATC code	Toimeaine Active Substance	DDP/1000/ööpäevas DDD/1000inhabitants/ day	Positsioon eelneval aastal Position in previous year
1	C09AA05	rampriil Ramipril	58,16	1
2	B01AC08	atssetüülsalitsüülhape + magnesiumoksiid Acetylsalicylic acid + Magnesium oxide	39,66	2
3	C08CA01	amlodipiin Amlodipine	37,68	3
4	M01AE01	ibuprofeen Ibuprofen	20,50	7
5	C09AA02	enalapriil Enalapril	19,74	4
6	R01AA07	ksülotmetasoolin Xylometazoline	18,66	5
7	C07AB02	metoprolool Metoprolol	17,16	8
8	C09BA02	enalapriil+hidroklorotiasiid Enalapril+Hydrochlorothiazide	17,06	7
9	A10BA02	metformiin Metformin	15,06	11
10	C09AA09	fosinopriil Fosinopril	14,51	9
11	A02BC01	omeprasool Omeprazole	14,32	10
12	M01AB05	diklofenak Diclofenac	11,86	13
13	H03AA01	naatriumlevotüroksiin Levothyroxine sodium	11,36	16
14	C09DB04	lisinapiin Lisinopril	10,66	10

ACE-inhiibitorid

- Ema sõnul söönud laps ära ca 15 min tagasi Valsacomb (Valsartan:ARB+hüdroklorotiasiid) 160mg/12,5 mg tableti.
- Ema sai osa tablettist veel suust kätte. Üritas lapsele näppe kurku ajada, kuid oksendamist ei vallandunud. Küsib mida teha, kas on ohtlik?
- Aktiivsüsi
- Ema sõnul võimalik leida vaid ca 20 tabletti (soovitatud minimaalselt 40). Kuna laps asub saarel, kus kiire abi saamine ei ole võimalik soovitatud pöörduda mandrile.
- Õhtul - laps õhetab, eriti näo- ja ülakeha piirkond, temperatuur on ema sõnul justkui kergelt tõusnud



ACE-inhiibitorid

- Kasutusel aastast 1981
- Esimene esindaja captopriil
- Kasutatakse hüpertensiooni ja kaasasündinud südamepuudulikkuse ravis
- Omavad laia terapeutilist akent, on suhteliselt ohutud
- On esinenud nii tahtlikke kui ka juhuslikke mürgistusi



ACE-inhiibitorid

- Mõnede ACE-inhiitorite puhul ei ole põhjustanud **täiskasvanu ööpäevase annuse manustamine** 1-5-aastastel märkimisväärseid sümptomeid.
- **Sümptomid:**
 - hüpotensioon.
 - pearinglus, hüperkaleemia ja neerupuudulikkus.



ACE-inhiibitorid

- aktiivsüsi
- jälgida RR, pulss, elektrolüüdid
- hüpotensiooni raviks ennekõike infusioon, vajadusel dopamiin, noradrenaliin
- kerge mürgistuse korral tuleks patsiente jälgida 6-8 h, raske mürgistuse korral 24-36 h



Ca-antagonistid

- Kasutatakse:
 - Stenokardia ravis
 - Hüpertensiooni ravis
 - Kardiomüopaatia ravis
 - Supraventrikulaarsete rütmihäirete ravis
- **Mürgistus:**
 - Kroonilise tarvitamise korral
 - Tahtmatu või suitsidaalse tarvitamise korral



Ca-antagonistid

- Toksilisuse mehhanism:
 - Ca-antagonistid aeglustavad Ca sisenemist rakku Ca-kanalite kaudu.
 - Toime avaldub veresoonte silelihastes ja südamed
 - Koronaar- ja perifeersete arterite vasodilatatsioon
 - Langeb südame kontraktiilsus
 - Aeglustub AV ülejuhe
 - Alaneb siinussõlme aktiivsus
 - Tänu perifeersele vasodilatatsioonile alaneb ka arteriaalne vererõhk.



Ca-antagonistid

Antiarütmikumid

Ca-antagonistid

Ravim	Täiskasvanu päevavaanus (mg)	Eliminatsiooni poolustusaeg (h)	Esmase toimekoht
Amlodipin	2,5-10	30-50	V
Bepridil	200-400	24	M, V
Diltiazem	90-360 (PO) 0,25 mg/kg IV	4-6	M, V
Felodipin	5-30	11-16	V
Nicardipin	60-120	8	V
Nifedipin	30-120	2-5	V
Verapamil	120-480 (PO) 0,075-0,15mg/kg(IV)	2-8	M, V

M = toime müokardile (kontraktiilsuse langetamine, AV blokk)
V = Veresoontele (vasodilatatsioon)



Ca-antagonistid

- **Sümptomid:**
 - hüpotensioon ja rütmihäired, mis ilmnevad enamasti 1-5 h möödudes.
 - hemodünaamika häired võivad alluda ravile halvasti ja kesta üle ööpäeva, depoopreparaatidel isegi kuni 7 ööpäeva.
 - +/- ka teadvushäired, mitte-kardiogeenne kopsuturse ja hüperglükeemia.
- **ON RAVIM, MILLE 1-2 TABLETI MANUSTAMINE VÕIB PÕHJUSTADA FATAALSE MÜRGISTUSE 10 KG KAALUVAL LAPSEL**



Ca-antagonistid

- **Ravi:**
 - Oluline on imendumise takistamine juba väga varases faasis, seega tuleb **manustada aktiivsüütl võimalikult vara**.
 - Asümptomaatilisi patsiente jälgida 3-12 h, depoopreparaate manustanud min. 24 h
 - **Monitoori:** EKG, RR, hingamisfunktsioon, HAT, neerufunktsioon, vee- ja elektrolüütide tasakaal.
 - **Kaltsium:** 3 g kaltsiumglükonaati või 4 g kaltsiumglubionaati
 - **Hüpotensioon:** esmavalikuna dopamiini
 - Kui süstoolne RR ei tõuse 90-100 mmHg-ni, tuleb lisada ka adrenaliini infusioon. Võib kasutada ka dobutamiini ja noradrenaliini.
 - Bradükardia, juhtehäirete ja krampide ravi - üldiste põhimõtete kohaselt.



B-blokaatorid

- β – blokaatorid on kasutusel
 - hüpertensiooni ravis
 - rütmihäirete ravis
 - stenokardia ravis
 - südame puudulikkuse ravis

Paljudel patsientidel südamepuudulikkus ja kombineeritud raviskeemid – β – blokaatorite üledoseeringu pilt kujuneb lihtsamini



B-blokaatorid

MITTE-SELEKTIVSED	LAHUSTUVUS
Pindolool	nõrgalt rasvlahustuv
Propranolool	rasvlahustuv
Sotalool	vesilahustuv
Timolool	rasvlahustuv
BEETA1-SELEKTIVSED	
Asebutolool	vesilahustuv
Atenolool	vesilahustuv
Betaksololol	vesilahustuv
Bisoprololol	nõrgalt rasvlahustuv
Esmolool	?
Metoprololol	nõrgalt rasvlahustuv
Seliprololol	vesilahustuv
ALFA- + BEETA-SELEKTIVSED	
Karvedilool	rasvlahustuv
Labetalool	rasvlahustuv



B-blokaatorid

- Levinuimateks sümptomiteks on bradükardia ja hüpotensioon. Muudeks sümptomiteks on rütmihäired, juhtehäired ja kardiogeenne šokk. Üleannustamise korral võib esineda ka hüpertensiooni ja bradükardiat. Rasvlahustuvad beetablokaatorid põhjustavad mürgistuse korral ka KNS-i sümptomeid nagu nt. KNS-i depressioon ja krampid. Metoprolol on aga vaid kergelt rasvlahustuv ja seega on nende sümptomite esinemine ebatõenäoline.
- Toime saabub enamasti 1-2 tunni möödudes, kuid võib saabuda juba 20 minutiga või alles mitmete tundide möödudes (depoopreparaadid).
- **Metoprololimürgistus võib põhjustada kauakestavaid kardiaalseid sümptomeid ning surm võib saabuda juba 1-2 tunni möödudes ravimi manustamisest.**
- NB! Hüpoglükeemia



B-blokaatorid

- **Enamasti on beetablokaatorite mürgistused kerged ja piisab vaid sümptomaatilisest ravist. Vaatmata selle tuleks isegi kerge mürgistusega patsiente jälgida min. 6 tunni vältel.**
- Monitoori: EKG, RR, elektrolüüdid (S-Na, S-K), neerufunktsioon (S-Krea) ja S-glc, HAT
- **Hüpotensiooni raviks** tuleb teostada infusiooni. Kui hüpotensioon ei korrigeeru infusiooniga, võib ravile lisada
- **Bradükardia** korral manustada atropiini (0.5 mg i/v, vajadusel 3-5 minutiste vahedega. NB! atropiinimürgistuse oht!!). Kui bradükardia ei korrigeeru atropiiniga ning kaasnevad hemodünaamika häired, tuleb paigaldada ajutine kardioastimulaator



B-blokaatorid

Hemodünaamika stabiliseerimiseks võib manustada järgmisi ravimeid:

- **Glükagoon** on esmavaliku ravimiks. See suurendab südame löögimahtu ja löögisagedust beetareseptorite blokeerumisest hoolimata. Glükagooni toime poolestusaeg on ca 5 min. Algannuseks on 4-10 mg i/v. Edasi infundeerida 3-5(-12) mg/tunnis. Kõrvaltoimetena võib esineda oksendamist. Glükagooni manustamise lõppedes võib tekkida hüperglükeemia (Clinical Toxicology, Taboulet et al; Weinsteini poolt läbi viidud uuringus järeltati, et beetablokaatorite mürgistustesse surnud isikutele ei manustatud glükagooni).
- **Isoprenaliin** (Isuprel) antagoniseerib beetablokeerivat toimet. Vajadusel võib kasutada tavapärastest märkimisväärselt suuremaid annuseid. Isoprenaliini kasutatakse teisevaliku ravimina kombineerituna glükagooniga. Kui ei ole saadaval glükagooni, võib isoprenaliini kasutada ka esmavaliku ravimina. Isoprenaliin võib provotseerida hüpotsensiooni (beeta-2-stimulatsioonist tulenevalt).
- **Adrenaliin** on valikravimiks, kui glükagoon või isoprenaliin ei toimi. Algannuseks on 0.5 mg/tunnis. Vajadusel võib annust suurendada isegi kuni 10-15 mg/tunnis.
- **Prenalterool** (selektiivne beeta-1-agonist, Hyprenan) antagoniseerib beetablokaatorite kardiaalseid toimeid. Avaldab ennekõike inotroopset toimet. Annus: 10 mg 5 minuti jooksul i/v. Vajadusel võib annust korrata 5 minutiste vahedega. Võib kasutada ka koos glükagooniga.



UUDISED

- Rasvlahuste kasutamine
- Glükoos-insuliin



RASVLAHUSED



<http://lipidrescue.squarespace.com>



RASVLAHUSED

- Täiskasvanu 70kg
 - 500 ml 20% Intralipid ja 50 ml süstal
 - manustada 50 ml 2x i.v.
 - ülejäänud 15 min jooksul
 - võib manustada täiendavaid 50 ml booluseid
 - maksimaalselt 500 ml



"No patient dying of cardiotoxic drug poisoning should do so without a trial of lipid rescue"

Brent J
Poisoned patients are different--sometimes fat is a good thing
Crit Care Med 2009;37:1157-8



Juhtum nr.1 - amitriptüliin

- 45a N. Haiglasse 2h peale 12.5 g manustamist. Lai QRS, krambid, intubeeritud, GI-dekont. RR60
- Na, Nabic, NA, dobutamin, Mg
- Insulin – glükagoon soovitatud – ei manustatud
- Lipiidlahused 100+400 ml
- QRS normaliseerub infusiooni ajal
- Paranemine



Juhtum nr.2 - verapamiil

- 32a N. Haiglasse 2.5 H peale 12.5 g verapamiili (180 x 80 mg) manustamist. Aktiivsüsi kiirabi poolt. Transpordi ajal kollaps, krambid, bradükardia
- Adrenaliin, Atropiin, Nabic, NA.
- Insulin-glükagoon
- Lipiidlahused 100+400 ml.
- Ad mortem



INSULIIN

- **High-dose insulin: A consecutive case series in toxin-induced cardiogenic shock.** August 2011, Vol. 49, No. 7, Pages 653-658 (doi:10.3109/15563650.2011.593522) Joel S. Holger, Samuel J. Stelfflug, Jon B. Cole, Carson R. Harris and Kristin M. Engebretsen. Department of Emergency Medicine, Regions Hospital, St. Paul, MN, USA
 - andmed kogutud retrospektiivselt; 2007-2010
 - 12 patsienti, neist 7 eelnevalt vasopressorite toetusel
 - 2 patsienti said rasvlahuseid, 2-l PEA enne insuliinravi alustamist
 - protokoll 1–10 U/kg/h
 - keskmine annus 8.35 U/kg/h; kestvus 23.5 h
 - keskmine glükoosi infusiooni aeg 25.2 h peale insuliini infusiooni lõpetamist
 - toksiinid: 5 B-blok; 2 Ca-ant; 2 kombineeritud; 1 TCA; 2 polüf.
 - 11 jäid ellu



INSULIIN

- **High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning.** Clinical toxicology, April–May 2011, Vol. 49, No. 4, Pages 277-283 (doi:10.3109/15563650.2011.582471). Kristin M. Engebretsen¹, Kathleen M. Kaczmarek², Jennifer Morgan², and Joel S. Holger¹. ¹Emergency Medicine Department/Clinical Toxicology Service, Regions Hospital, St. Paul, MN, USA; ²College of Pharmacy, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; ³Emergency Medicine Department, Regions Hospital, St. Paul, MN, USA
 - konventsionaalsed ravimeetodid sageli hemodünaamika stabiliseerimisel ebaefektivesed (glükagoon, atropiin, Ca-soolad)
 - katehoolamiinid tõstavad RR ja Fr, kuid suurendavad ka SVR
 - Medline, Embase, Toxnet, and Google Scholar 1975-2010
 - Abstracts of the North American Congress of Clinical Toxicology; Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists published in Clinical Toxicology 1998–2010.
 - 485 artiklit, nendest 72 relevantset
 - positiivne inotropne toime, paraneb intratsellulaarne glükoosi transport ja vaskulaarne dilatatsioon.
 - Loomkatsetes parem elulemus, kui Ca-soolade, glükagooni, epinefriini ja vasopressiini kasutamisel. Puuduvad kontrollitud kliinilised uuringud inimestel, kuid case report'ides positiivsed tulemused.
 - 1TU/kg boolusena; 1-10TU/kg/h



INSULIIN

- Rootsi MTK soovitus:
 - 15 TÜ boolusena
 - 0,5TÜ/kg/h+püsiv glükoosi infusioon



DIGOKSIIN

- Südame glükosiidid on terapeutiliselt kasutusel:
 - tabletidena
 - süstelahusena
- Leidub ka mitmetes taimedes



DIGOKSIIN

- **Inhibeerivad Na-K pumpa (ATP) :**
 - Suurenenud rakusisene Na tõstab ATPaasi aktiivsust, mis tõstab rakusisest Ca tõeses südamelihase kontraktilisust.
 - Ägeda üleannustamise korral → hüperkaleemia. Kroonilise üleannustamise korral K⁺ tavaliselt normis.
- Vaagustoonus / südame uitnärvi toonus on tõusnud ja siinus- ning AV-sõlme juhtimiskiirus e südame lihase sümpaatiline aktiivsus on langenud
- *Purkinje* kiudude automatism on tõusnud tänu intratsellulaarse kaltsiumi ladestumisele.
- **TOKSILISUS**
Äge digoksiinimürgistus võib põhjustada oksendamist, bradükardiat, AV-blokaade, eri liiki rütmihäireid ning KNS sümptomeid. Ägeda mürgistuse puhul esineb nägemishäireid harva.



DIGOKSIIN

- Farmakokineetika
 - biosaadavus 60-80%, imendub üle 90%
 - *Digoksiini* jaotusruumala suur, 5-10L/kg
 - Tmax saabub 6-12h pärast
 - suurte annuste manustamise järgselt võib Tmax saabuda alles 1,5 ööpäeva pärast.
 - eliminatsiooni poolestusaeg on *digoksiinil* 30-50h
 - neerupuudulikkuse korral mürgistusrisk suureneb.



DIGOKSIIN

- Toksiline doos
 - Lastel üle 1mg
 - Täiskasvanutel üle 3 mg
 - **Lapsed on resistentsemad** südame glükosiidide üledoosist tingitud kardiotoksilisele efektile, kui täiskasvanud



DIGOKSIIN

Antiarütmikumid

Südame glükosiidid

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ◦ Äge mürgistus <ul style="list-style-type: none"> ◦ Iiveldus, oksendamine ◦ Siinusbradükardia <ul style="list-style-type: none"> ◦ Sinuatriaalne blokaad ◦ II või III astme AV-blokaad ◦ hüperkaleemia <p>Võib esineda:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ventrikulaarne tahükardia ◦ Fibrillatsioon | <ul style="list-style-type: none"> ◦ Krooniline mürgistus <ul style="list-style-type: none"> ◦ Nägemishäired ◦ Nõrkus ◦ Siinusbradükardia <ul style="list-style-type: none"> ◦ Kodade fibrillatsioon, koos vatsakeste vastuse pikenedamise või ekstrasüstolitega ◦ Ventrikulaarsed arrütmid (bigeminius, trigeminius) ◦ Vatsakeste fibrillatsioon <p>Võib kaasneda:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ hüpokaleemia ja hüpomagneemia kuna raviskeemis tihti diureetiku |
|--|---|



DIGOKSIIN

- Diagnoos
 - Anamnees
 - Kroonilistel tarvitajatel spetsiifilised rütmihäired
 - Hüperkaleemia (reeglina ägeda mürgistuse korral, ka raske kroonilise mürgistuse korral võimalik)
 - Elektrolüüdid, EKG, uurea, kreatiniin, magneesium
 - **Seerumis digoksiini taseme määramine**
 - Terapeutiline seerumi kontsentratsioon: 0,5-2 ng/mL



DIGOKSIIN

- **NB! Kui analüüs on võetud < 6 h peale terapeutilise annuse sissevõtmist, võib digoksiinisaldus olla ekslikult kõrge.**
- Selleks ajaks ei ole ravim veel kudedesse jagunenud, mistõttu mõõdetud sisaldus ei peegelda veel mürgistuse raskust.
- => tulemustesse suhtuda kriitiliselt.
 - MÜRGISTUSE TEKET SOODUSTAVAD FAKTORID:
 - neerupuudulikkus
 - südamehaigus
 - hüpokaleemia
 - hüpoksia
 - hüperkaltseemia
 - hüpotüreoos
 - hüpomagneseemia
 - atsidoos



DIGOKSIIN

- Ravi:
 - aktiivsüsi (korduvalt), sümptomaatiline ravi ja vajaduse korral antidoot.
 - Forsseeritud diureesist, hemoperfusioonist, hemodialüüsist ega peritoneaaldialüüsist ei ole kasu.
 - Korduv aktiivsüsi manustamine kiirendab eliminatsiooni.
 - Adekvaatsete eluliste näitajate tagamine (hingamine, vereringe)
 - Monitoorimine vähemalt 12-24h pärast ägedat mürgistust
 - Hüperkaleemia ravi
 - Glükoos + insuliin
 - NaHCO₃
 - Bradükardia ja AV-bloki ravi (Atropiin, Isupreel)
 - Ventrikulaarsete tahhüarütmiate ravi.



DIGOKSIIN

- Antidootrivi - Digibind
- **Toimeaine:** digoksiinspetsiifilised antikeha fragmendid, toodetakse immuniseeritud lammastel.
- **Kasutamine:**
 - Potentsiaalselt eluohtlik digoksiini mürgistus
 - Südame glükosiidide üleannustamisest tingitud hüperkaleemia ($K > 5 \text{ mEq/L}$).
 - Seerumi digoksiini kontsentratsioon $\geq 15 \text{ ng/mL}$ või $\geq 10 \text{ ng/mL}$ kuni 6 tundi pärast ravimi manustamist
 - Täiskasvanutel 10 mg ja lastel 4 mg digoksiini manustamise korral



Täna tähelepanu eest!


