

Otrava lerkanidipinem

Marek Pecha¹, Vladimír Halouzka², Lukáš Daniš³, Peter Ondra²

¹Ústav farmakologie Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

²Ústav soudního lékařství a medicínského práva Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

³II. interní klinika Fakultní nemocnice Olomouc, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

V kazuistice je popsán případ otravy lerkanidipinem, který patří mezi často předepisované léky ze skupiny blokátorů vápníkových kanálů. Presentovaná práce popisuje případ 31letého muže, který v sebevražedném pokusu užil 90–100 tablet lerkanidipinu, což odpovídá 900–1 000 mg účinné látky. Jde o zatím nejvyšší dávku, jaká byla v literatuře popsána. V rámci léčby byl pacientovi proveden výplach žaludku, podáváno aktivní uhlí a na podporu vyloučení Fortrans (makrogol). Následně byl za sledování hladin ionizovaného vápníku podáván CaCl₂. Po třech dnech hospitalizace na JIP byl pacient přeložen na psychiatrické oddělení, ze kterého byl po necelém týdnu propuštěn do domácí péče.

Klíčová slova: předávkování lerkanidipinem, blokátory kalciového kanálu, dihydropyridiny.

Lercanidipine overdose

The case report describes a case of poisoning with lercanidipine, a widely prescribed drug from the group of calcium channel blockers. It follows the case of a 31-year-old man who took 90–100 tablets, equivalent to 900–1000 mg, in a suicide attempt. This is the highest administered dose known yet. The patient was given a gastric lavage, administered activated charcoal and Fortrans (macrogol) to speed up drug elimination. Subsequently, CaCl₂ was administered while ionized calcium levels were monitored. After 3 days in the ICU, the patient could be transferred to the psychiatric ward and discharged to home care after less than a week.

Key words: lercanidipine overdose, calcium channel blockers, dihydropyridines.

Úvod

Lerkanidipin je léčivo ze skupiny blokátorů kalciových kanálů dihydropyridinového typu. Řadí se do 3. generace blokátorů vápníkových kanálů (1). Díky své indikaci – léčbě arteriální hypertenze, jde o hojně využívaný lék. Je druhým nejčastěji používaným dihydropyridinovým derivátem po amlodipinu (amlodipin 128 691 505 DDD za rok 2020; lerkanidipin 39 113 394 DDD) (2). Jeho nejvýznamnější vlastností, která jej odlišuje od ostatních blokátorů vápníkových kanálů, je schopnost dilatovat nejen aferentní glomerulární arterioly, ale i eferentní. V důsledku toho nedochází ke zvýšení intraglomerulárního kapilárního tlaku, vedoucímu k progresi

renálního postižení. Oproti amlodipinu, který vykazuje nefroprotektivní efekt jen v kombinaci s ACE inhibitory, lerkanidipin má díky výše zmíněnému mechanismu ochranný efekt i v monoterapii (3). Jako výhodný se jeví i nižší výskyt nežádoucích účinků, zejména otoků dolních končetin (3).

Intoxikace blokátory kalciových kanálů jsou naštěstí vzácné, nicméně mohou být závažné a mají vysokou smrtnost (4). Při předávkování lerkanidipinem může dojít k periferní vazodilataci, která se projeví hypotenzí a reflexní tachykardií. Při velmi vysokých dávkách může dojít ke ztrátě periferní selektivity, projevující se bradykardií

a negativním inotropním účinkem. To může vést až k šokovému stavu a úmrtí (5).

Popis případu

Klinický průběh

Pacient, muž ve věku 31 let, přichází na oddělení urgentního příjmu asi jednu hodinu poté, co měl požit 90–100 tablet přípravku Kapidin 10 mg. Jedna tableta obsahuje lerkanidipin hydrochlorid 10 mg, což odpovídá 9,4 mg lerkanidipinu. Při příchodu je značně úzkostný, přiznává, že po rodinné hádce chtěl spáchat suicidium otravou léky. Z osobní anamnézy udává pouze arteriální hypertenzi

a přibližně 3 měsíce trvající deprese a úzkosti. Farmakologická anamnéza je taktéž poměrně chudá, užívá 1× denně 10 mg lerkanidipinu a před 4 dny začal užívat citalopram 10 mg. Při objektivním vyšetření má tlak 138/110 mmHg, puls 162/minutu, dechovou frekvenci 25/minutu, měří 189 cm, váží 113,5 kg. V odebrané laboratoři je pouze mírná hypokalemie – K: 3,28 mmol/l; jinak bez pozoruhodností. Na natočeném EKG nalézáme sinusový rytmus, tepovou frekvenci 130/minutu a inkompletní blok pravého Tawarova raménka bez ischemických změn.

Pacientovi byly podány 2 litry Ringerfundinu i. v., proveden výplach žaludku 7 litry Versylenu (sterilní voda) a poté podáno 50 g aktivního uhlí. V průběhu výplachu byly tablety již víceméně rozpuštěny.

Dle výsledku toxikologického vyšetření byla v séru pacienta zjištěna koncentrace lerkanidipinu 0,32 mg/l. Dle literatury se jedná o koncentraci v oblasti toxických koncentrací (terapeutická koncentrace 0,0001–0,01 mg/l, toxické koncentrace od 0,28 mg/l) (11). Pacient byl přijat na JIP interního oddělení, kde mu byl pro podporu vyloučení podáván Fortrans (makrogol) a za monitorace hladin ionizovaného vápníku CaCl₂. Pacient byl hemodynamicky stabilní a bylo doplněno psychiatrické konzilium. Dle doporučení psychiatra byl pacient přeložen po třech dnech pobytu na JIP na psychiatrické oddělení. Při překladu byla

doporučena medikace perindopril 5 mg tbl. 1-0-0, alprazolam 0,5 mg tbl. 1-0-1 dle potřeby. Po 6 dnech hospitalizace na psychiatrickém oddělení byl pacient propuštěn do domácí péče již bez úzkostí, klidný, s plánovanou kontrolou.

Metoda průkazu a stanovení lerkanidipinu v séru kapalinovou chromatografií s hmotnostní spektrometrií (LC/MS)

Odebraná krev byla centrifugována 5 minut při 3 000 ot./min. Získané sérum bylo dále použito k průkazu a stanovení toxikologicky významných látek. Sérum v množství 50 µl s přídatkem vnitřního standardu (lorazepam, koncentrace 2 mg/l) bylo deproteinováno metanolem v poměru 1 : 3. Po centrifugaci byl supernatant použit k necílené analýze na přístroji UHPLC UltiMate 3000 RSLC System (Dionex) ve spojení s UHR-TOF Maxis Impact HD (Bruker). Vzhledem k tomu, že pro necílenou analýzu byla použita screeningová metoda, která je založena na přesné hmotě, izotopovém zastoupení a retenčním čase analyzovaných látek, byl přístroj před začátkem měření kalibrován. Ke kalibraci přístroje byl použit 10 mM mravenčan sodný. Separace probíhaly při 40 °C na koloně s reverzní fází (Acclaim RS 120, C18 2,2 µm, 100 × 2,1 mm, Thermo Scientific) s aplikací gradientové eluce (mobilní fáze A: 2 mmol/l mravenčan amonný

+ 0,1% kyselina mravenčí + 1% acetonitril; mobilní fáze B: 2 mmol/l mravenčan amonný + 0,1% kyselina mravenčí + 99% acetonitril, 0–1 min. 99% A 1% B, 1–8 min. 1% A 99% B, 8–9 min. 1% A 99% B, 9–9,1 min. 99% A 1% B). Celkový čas analýzy činil 11 minut. UHR-TOF pracoval v tzv. MS módu. Průtok 0,5 ml/min., nástřik 5 µl. Ke kvantifikaci lerkanidipinu bylo použito tzv. negativní sérum spikované (s přídatkem) *lerkanidipinem* na koncentraci 2 mg/l a interním standardem lorazepamem na koncentraci 2 mg/l.

Diskuze

V tomto případě se jedná o dosud nejvyšší známé požitě množství lerkanidipinu. V databázi Pubmed byly nalezeny 2 případové studie popisující otravu lerkanidipinem, první s dávkou 300 mg, druhá 560 mg (7, 8). V SPC přípravku je v sekci předávkování zmíněna dávka 800 mg, která byla hlášena v rámci postmarketingového sledování (5). Ve výše zmíněných případových studiích bohužel nebyla změřena sérová koncentrace lerkanidipinu, která by umožnila vzájemné srovnání. Musíme si tak vystačit s klinickým popisem obou případů, lišících se zejména terapeutickým přístupem. V prvním případě byla využita hemodiafiltrace, ve druhém hyperinzulinemická euglykemická terapie. Oba pacienti otravu přežili. Pro srovnání nejvyšší popsaná hodnota amlodipinu byla naměřena

Obr. 1. EKG záznam z oddělení urgentního příjmu



u 15leté dívky, která v sebevražedném úmyslu spolykala čtrnáct 10 mg tablet obsahujících amlodipin. Post mortem byla v periferní krvi stanovena koncentrace amlodipinu 2,7 mg/l (12), která ale mohla být výrazně ovlivněna postmortální redistribucí (13).

Při vstupním vyšetření u pacienta dominovaly příznaky stresové reakce – úzkost a tachykardie. Inkompletní blok pravého Tawarova raménka pravděpodobně neměl souvislost s požitím lerkandipinu. Byl přítomen již na EKG natočeném před 5 lety a přetrvával i v následujících kontrolních EKG. V jedné kazuistice popisující otravu lerkandipinem měl pacient taktéž blok pravého Tawarova raménka, nicméně chybí zde údaj o tom, zda tento blok vznikl nově, nebo šlo o náhodný nále. V jiném přehledovém článku sledujícím 91 pacientů předávkovaných blokátory vápníkových kanálů, byly popsány poruchy

vedení srdečního vzruchu u třetiny pacientů, kteří užili verapamil, a pouze u 3 % pacientů, kteří užili nifedipin, což je strukturálně bližší přípravek lerkandipinu, taktéž ze skupiny dihydropyridinů (9).

Léčba pacienta začala obecnou terapií při otravě – podáním tekutin a výplachem žaludku. Doba, během které je doporučováno provést výplach žaludku, se liší dle autorů, u běžných tablet je 30 minut až 6 hodin (10). V tomto případě pacient přichází do hodiny od požití léků. Maximálních koncentrací lerkandipinu v plazmě je dle SPC dosaženo za 1,5 až 3 hodiny po podání (5). U zdravých dobrovolníků bylo T_{max} dosaženo již mezi 0,75 až 1,5 hodiny (průměr $1,2 \pm 0,4$ SD). Vstřebaná dávka odpovídala minimálně 44 % podané dávky (6).

Při otravě blokátory vápníkových kanálů může dojít u intoxikované osoby až k šoku na podkladě vazodilatace, který vyžaduje kom-

plexní přístup. Jako léčba první volby se běžně doporučuje euglykemie vysokými dávkami inzulinu, která zlepšuje kontraktilitu myokardu a měla by být zahájena včas při podezření na dysfunkci myokardu. Infuze katecholaminů jsou doplňkem této léčby. Optimalizace sérové koncentrace vápníku může přinést určitý prospěch pro zlepšení funkce myokardu a cévního tonu po otravě CCB (4).

Závěr

Stejně jako u jakékoli jiné otravy také při předávkování blokátory kalciových kanálů je zásadní včasná intervence. Platí to i přesto, že pacient v našem případě po rychlém výplachu žaludku a podpoře vyloučení střevního obsahu, dosáhl již toxických sérových hladin. Navzdory této skutečnosti pacient zůstal hemodynamicky stabilní a mohl být z interní JIP po třech dnech přeložen na psychiatrické oddělení.

LITERATURA

1. Špác J, Vyskočilová M. Blokátory kalciového kanálu po 50 letech. *Klin Farmakol Farm.* 2018;32(1):22-26.
2. Zdroj SÚKL www.sukl.cz/rok-2020.
3. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. *J Pharmacol Pharmacother.* 2017;8(4):155-165.
4. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):453-61.
5. SPC přípravku Kapidin; available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC159484.pdf&type=spc&as=kapidin-spc>.
6. Barchielli M, Dolfini E, Farina P, Leoni B, Targa G, Vinaccia V,

- Tajana A. Clinical Pharmacokinetics of Lercanidipine. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 1997;29:S1-S15.
7. Nasa P, Singh A, Juneja D, Singh O, Javeri Y. Continuous venovenous hemodiafiltration along with charcoal hemoperfusion for the management of life-threatening lercanidipine and amlodipine overdose. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(6):1255-1258.
8. Hadjipavlou G, Hafeez A, Messer B, Hughes T. Management of lercanidipine overdose with hyperinsulinaemic euglycaemia therapy: case report. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19(1):8.
9. Ramoska EA, Spiller HA, Myers A. Calcium channel blocker toxicity. *Ann Emerg Med.* 1990;19(6):649-653.

10. Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, Adamus M. Výplach žaludku při perorální intoxikaci--sporné pohledy na problematiku [Gastric lavage after peroral intoxication--controversial views]. *Cas Lek Cesk.* 2015;154(4):174-175.
11. Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care.* 2020;24(1):195.
12. Cosbey SH, Carson DJ. A fatal case of amlodipine poisoning. *J Anal Toxicol.* 1997;21(3):221-222.
13. Launiainen T, Ojanperä I. Drug concentrations in post-mortem femoral blood compared with therapeutic concentrations in plasma. *Drug Test Anal.* 2014;6(4):308-316.