



УДК 615.225.2.099-036-053.6

DOI: 10.22141/2224-0551.14.6.2019.179248

Няньковський С.А.¹, Фуртак Р.Н.¹, Яцула М.С.¹, Бережна І.Ю.², Микитчин О.М.², Романів О.І.²¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова», м. Львів, Україна

Гостре отруєння амлодипіном у підлітковому віці. Клінічний випадок

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(6):393-396. doi: 10.22141/2224-0551.14.6.2019.179248

Резюме. Гострі отруєння в дитячому віці займають провідне місце серед усіх нещасних випадків. Для підлітків більш типовим є навмисні отруєння. Найчастіше це медикаментозні отруєння, обумовлені широким вибором ліків і їх легкою доступністю. Ми описуємо випадок гострого отруєння амлодипіном у дитини, яка прийняла 90 мг амлодипіну одночасно з метою суїциду. На момент надходження пацієнтки в лікарню стан її був вкрай тяжкий за рахунок симптомів загальної інтоксикації та розладів гемодинаміки, зокрема значно зниженого артеріального тиску. У наступні дні у пацієнтки, найімовірніше, розвинувся некардіогенний набряк легень зі значною кількістю випоту в плевральну порожнину, що потребувало проведення 4 плевральних пункцій та додаткової медикаментозної терапії. Поступово стан дитини покращився, і пацієнтка була виписана додому в задовільному стані на 20-й день від початку лікування після консультації дитячим психіатром. Амлодипін, як і інші дігдропіридили, є сильним судинорозширюючим засобом. Капілярна вазодилатація, що призводить до надмірної легеневої капілярної трансудації, лежить в основі механізму некардіогенного набряку легень, що, найімовірніше, спостерігався у нашій пацієнтки. Враховуючи популярність амлодипіну як ефективного антигіпертензивного препарату, можна припустити, що в майбутньому такі отруєння можуть зустрічатися в клінічній практиці лікарів. Саме тому медики повинні бути поінформовані про клінічні симптоми отруєння амлодипіном, тяжкі ускладнення, що можуть розвиватися у випадку передозування, та про ефективні засоби лікування таких отруєнь.

Ключові слова: гостре отруєння медикаментами; блокатори кальцієвих каналів; підлітки

Гострі отруєння в дитячому віці займають провідне місце серед усіх нещасних випадків. Переважна більшість отруєнь у дітей молодшого віку має дійсно випадковий характер. Проте для дітей старшого віку більш типовим є навмисні отруєння, у тому числі алкоголем і наркотиками, а також спроби суїциду [1]. Суїцидальні отруєння мають тенденцію до зростання останніми роками, переважають серед молоді, підлітків (у дівчаток в 3–4 рази частіше). Найчастіше це медикаментозні отруєння, обумовлені широким вибором ліків і їх легкою доступністю. Летальність при тяжких формах отруєнь ліками в дітей становить близько 15%. При цьому, зазвичай, вживається кілька препаратів, що утруднює верифікацію отруйної речовини по клінічній картині [1].

У нашій практиці спостерігався випадок навмисного прийому підлітком блокатора кальцієвих каналів (БКК) амлодипіну у високих дозах. Блокатори кальцієвих каналів давно використовуються для лікування серцево-судинних захворювань і показали свою ефективність в терапії артеріальної гіпертензії, порушень ритму і стенокардії. Широке застосування БКК в сучасній медичній практиці і відсутність специфічних антитотів дозволяють віднести отруєння БКК до розряду найбільш небезпечних. Токсичність БКК, пов'язана з передозуванням, може призвести до серйозних, що загрожують життю, ускладнень, включаючи брадикардію, гіпотензію, метаболічний ацидоз і шок. У 2011 році в США було зареєстровано 5408 випадків токсичності БКК з 25 летальними наслідками [2]. Враховуючи по-

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Няньковський Сергій Леонідович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nianksl@gmail.com; контактний тел.: +38 (032) 291-78-51.

For correspondence: Serhiy Nyankovskyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nianksl@gmail.com; phone: +38 (032) 291-78-51.

Full list of author information is available at the end of the article.

пулярність амлодипіну як ефективного антигіпертензивного препарату, можна припустити, що в майбутньому такі отруєння можуть зустрічатися в клінічній практиці педіатрів і сімейних лікарів. Саме тому медики повинні бути поінформовані про клінічні симптоми отруєння амлодипіном, тяжкі ускладнення, що можуть розвиватися при його передозуванні, та про ефективні засоби лікування таких отруєнь.

Під нашим спостереженням перебувала пацієнтка з гострим отруєнням амлодипіном суїцидального характеру. Дівчина, Л., львів'янка, 17 років, надійшла в приймальне відділення НКП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова» каретою швидкої медичної допомоги з діагнозом «гостре отруєння амлодипіном тяжкого ступеня». У зв'язку з тяжкістю стану була госпіталізована у відділення інтенсивної терапії. Зі слів родичів стало відомо, що пацієнтка прийняла 90 мг амлодипіну (9 таблеток по 10 мг) за 4 години перед надходженням до лікарні.

На момент надходження стан дитини вкрай тяжкий за рахунок симптомів загальної інтоксикації та розладів гемодинаміки. Пацієнтка перебувала в стані оглушення, проте із збереженою орієнтацією в часі і просторі. Артеріальний тиск (АТ) 60/30 мм рт.ст. Шкіра бліда, кінцівки холодні. Аускультативно в легенях на момент госпіталізації прослуховувалось везикулярне дихання. Частота дихання 16 за 1 хвилину. Тони серця чисті, ритмічні, ослаблені. Частота серцевих скорочень 60–70 ударів за 1 хвилину. Живіт під час пальпації м'який, помірно болючий в епігастральній ділянці. Печінка не виступала з-під краю реберної дуги. Відмічалось блювання з домішкою крові.

У крові гіперглікемія — 19,4 ммоль/л, аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатамінотрансфераза (АСТ), інші біохімічні показники — в межах норми.

Дитині була призначена інтенсивна інфузійна, детоксикаційна і коригуюча терапія, препарати для стабілізації гемодинаміки, адренергічні та допамінергічні, діуретичні препарати, препарати кальцію. Було проведено промивання шлунку із застосуванням ентеросорбентів. Призначені гемостатичні засоби, оксигено-терапія, променеве тепло.

Наступного дня АТ у дитини був на рівні 80/50–35 мм рт.ст. Під вечір у пацієнтки на фоні інтенсивної терапії знизилась сатурація до 89 % при стабілізації АТ на рівні 100/45 мм рт.ст. Загальний стан був без істотних змін. Утримувалась гіперглікемія — 16,9 ммоль/л. Рівень сечовини — 12,6 ммоль/л, креатинін — 0,084 ммоль/л, АСТ та АЛТ в межах верхніх границь норми.

Продовжувалась інфузія кристалоїдних і колоїдних розчинів, стимуляція діурезу, інотропна підтримка адреналіном і дофаміном, терапія глюкокортикоїдами, киснем.

На третій день лікування АТ у пацієнтки був в межах 110/70 мм рт.ст., сатурація трималась на рівні 91–92 %, аускультативно було визначено різко ослаблене дихання у нижніх відділах легень з обох сторін. Дитині зробили комп'ютерну томографію органів грудної клітки. Виявлено наступні зміни: білатерально в XS

обох легень ділянки консолідації паренхіми як наслідок застою і колабування прилеглої паренхіми. Клітковина коренів легень гіподенсивна, без патологічних включень. Гіподенсивна інфільтрація переднього середостіння. Ліве передсердя товщиною 3 см, розширені легеневі вени: справа верхня — до 15 мм, середня — 9 мм, впадають в передсердя єдиним стовбуром шириною 17 мм, нижня легенева вена — 17 мм, зліва верхня гілка — 15 мм, нижня — 18 мм. Скупчення рідини в плевральній порожнині білатерально, об'ємом до 900 мл, товщиною до 4 см з колабуванням прилеглої паренхіми над усією ділянкою, невиражено на рівні верхівок. Вільна рідина у верхніх відділах черевної порожнини на рівні сканування.

Додатково було проведено ультразвукове обстеження внутрішніх органів, де було виявлено помірну гепатомегалію, реактивні зміни підшлункової залози, плеврит. Торакальним хірургом під місцевою анестезією проведено пункцію плевральної порожнини, під час якої справа отримано \approx 500 мл світло-жовтої рідини, зліва — \approx 20 мл.

У крові рівень сечовини — 18,36 ммоль/л, креатинін — 0,116 ммоль/л, АЛТ — 0,86 ммоль/л, АСТ — 0,96 ммоль/л, цукор — 6,4 ммоль/л, лактатдегідрогеназа (ЛДГ) — 391 Од/л (норма 125–220), гаммаглутаміл-транспептидаза (ГГТ) — 95,0 Од/л (норма 0–38), креатинфосфокіназа (КФК) — 153,0 Од/л (норма 24–150).

Наступного дня у дитини підвищилась температура тіла до 37,2 °С, сатурація утримувалась на рівні 90–92 %, проте наросла задишка до 60 за 1 хвилину, частота серцевих скорочень 102 за 1 хвилину. У легенях аускультативно вислуховувалось ослаблене дихання. Терміново проведена друга плевральна пункція, під час якої отримано з правого боку близько 500 мл жовто-бурої рідини, з лівого боку — 400 мл.

На п'ятий день лікування сатурація впала до 80–82 %, наросла задишка до 40 за 1 хвилину, а в легенях вислуховувалась крепітація та ослаблене дихання в нижніх відділах з обох сторін. Втретє проведено плевральну пункцію, під час якої отримано \approx 500 мл жовто-геморагічної рідини справа. Під час ультразвукового дослідження (УЗД) виявлено гідроторакс з обох боків, більш виражений з правого боку (600 мл проти 200 мл), у нижніх відділах легень визначались ділянки зниженої пневматизації легеневої тканини. Випоту в перикарді не було виявлено. Хірургом проведено 4-ту плевральну пункцію, під час якої знову отримано близько 300 мл жовто-геморагічного вмісту з правої плевральної порожнини.

На шостий день перебування у стаціонарі стан дитини стабілізувався, дихання в нижніх відділах легень все ще було ослаблене, проте проводилось краще. Утримувалась задишка до 32 за 1 хвилину. Рентгенографія органів грудної клітки свідчила про наявність двобічної полісегментарної пневмонії. Під час УЗД підтверджено наявність двобічного плевриту. У порожнині перикарду рідини виявлено не було.

На сьомий день лікування дитину переведено в 2-ге педіатричне відділення лікарні з діагнозом «гостре отруєння гіпотензивними засобами (амлодипін)

тяжкого ступеня. Двобічна полісегментарна пневмонія III ступеня тяжкості, дихальна недостатність II–III ступеня, серцево-судинна недостатність I–II ступеня. Двобічний гідроторакс. Токсична нефропатія. Токсична кардіопатія. Реактивний гепатит». Пацієнтка продовжувала гарячкувати на субфебрильному рівні (37,2–37,9 °C), мала задишку, проте загальний стан її був з позитивною динамікою. Сатурація в межах 95–98 %. У наступні дні стан дитини поступово покращувався, температура тіла нормалізувалася, в легенях, в нижніх відділах, більше справа, залишалось ослаблене дихання. На дев'ятий день було відмінено антибіотикотерапію.

Упродовж стаціонарного лікування у пацієнтки під час лабораторних обстежень було виявлено наступні зміни: у загальному аналізі крові лейкоцитоз в межах 14,9–15,8 Г/л зі зсувом лейкоцитарної формули вліво за нормальних показників швидкості осідання еритроцитів (5–8–10 мм/год) від першого дня госпіталізації до дев'ятого дня, коли було відмінено антибіотикотерапію. У загальному аналізі сечі наявність білка від слідів до 0,066 ‰ у перші дев'ять днів захворювання. У біохімічному аналізі крові відзначався помірно підвищений рівень сечовини та креатиніну. Ці показники повернулись до нормального рівня на дев'ятий день лікування, в той же час рівні АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, КФК нормалізувались на 19-й день лікування, на момент виписки дитини з лікарні.

На 20-й день лікування дитина була виписана додому в задовільному стані після консультації дитячим психіатром.

З доступної медичної літератури нам вдалося з'ясувати, що всі БКК протидіють проходженню іонів кальцію в гладку мускулатуру судин і серцевий м'яз. Амлодипін, як і інші дигідропіридини, є сильним судинорозширюючим засобом. Оскільки молекула амлодипіну за фізіологічних величин рН іонізована більш ніж на 90 %, він на відміну від інших незмінних дигідропіридинів повільно зв'язується з ділянкою рецептора дигідропіридинів. Для амлодипіну характерним є повільна абсорбція, великий об'єм розподілу, повільне наростання піку концентрації в плазмі, тривалий період напіввиведення, що зумовлює досить тривалу дію амлодипіну [3].

Усі дигідропіридини можуть зумовлювати сильні набряки. Можна припустити, що передозування амлодипіну призводить до надмірної периферичної вазодилатації з вираженою гіпотензією. Капілярна вазодилатація, що призводить до надмірної легеневої капілярної трансудації, була запропонована як можливий механізм некардіогенного набряку легень [4]. Некардіогенний набряк легень після передозування БКК добре описаний в літературі [4–6] та, найімовірніше, спостерігався й у нашої пацієнтки.

Також відомо, що передозування цього препарату може провокувати брадикардію, сповільнене атріоventрикулярне проведення та застійну серцеву недостатність [7, 8]. Єдиний шлях елімінації амлодипіну з організму — метаболізм в печінці з утворенням більше десяти неактивних речовин, що виводяться нирками

[9], що і зумовило підвищення рівнів ферментів печінки, креатиніну та сечовини в описаному випадку.

З огляду літератури відомо, що дигідропіридини (амлодипін, фелодипін, нікардипін і ніфедипін) вибірково блокують кальцієві канали L-типу в гладкому м'язі судинної стінки, що веде до її розслаблення [10]. На додаток до впливу на серцевий м'яз і м'яз судинної стінки БКК мають вплив на підшлункову залозу. Вхідний потік кальцію в β -клітинах підшлункової залози через кальцієві канали L-типу важливий для викиду інсуліну. Таким чином, токсичність БКК часто закінчується гіперглікемією з відносною гіпоінсулінемією [11], що і спостерігалось в нашому випадку (глікемія при надходженні — 19,4 ммоль/л).

Лікування отруєння амлодипіном полягає в першу чергу у контролі електролітних порушень, артеріального тиску і функції серця. Ефективними препаратами є кальцій, атропін (за наявності брадикардії), катехоламіни: дофамін, добутамін, норадреналін, адреналін, інсулін, глюкагон, бікарбонат натрію [12]. Також у літературі з'явилися нові дані про те, що індукований амлодипіном шок відбувається частково і через викид оксиду азоту у периферичну судинну систему. Саме тому запропоновано доєднувати в лікування метиленовий синій, проте безпечність та ефективність його потребує подальших досліджень [13].

Завдяки тому що у наведеному нами клінічному випадку було відомо, чим саме та якою дозою відбулось отруєння пацієнтки, нам вдалось врятувати життя дитини. Та значну роль, безумовно, зіграли схожі випадки із практики, описані у науковій медичній літературі, що і дозволило використати весь рекомендований арсенал засобів у лікуванні нашої пацієнтки.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Andriychuk D. Acute drug poisoning in children. Available from: <https://www.bsmu.edu.ua/uk/news/digest/5007-gostri-medikamentozni-otruennya-u-ditey>. Accessed: 2016 Oct 12. (In Ukrainian).
2. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Rumack BH, Dart RC. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th annual report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Dec;50(10):911-1164. doi: 10.3109/15563650.2012.746424.
3. Russel RP. Side effects of calcium channel blockers. *Hypertension*. 1988 Mar;11(3 Pt 2):II42-4. doi: 10.1161/01.hyp.11.3_pt_2.ii42.
4. Humbert VH Jr, Munn NJ, Hawkins RF. Noncardiogenic pulmonary edema complicating massive Diltiazem overdose. *Chest*. 1991 Jan;99(1):258-9. doi: 10.1378/chest.99.1.258.
5. Selej M, Farber M. Noncardiogenic Pulmonary edema in amlodipine overdose. *Chest*. 2011;140(4 Suppl):130A. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.1119043>.
6. Naha K, Suryanarayana J, Aziz RA, Shastry BA. Amlodipine poisoning revisited: Acidosis, acute kidney injury and acute respiratory distress syndrome. *Indian J Crit Care Med*. 2014 Jul;18(7):467-9. doi: 10.4103/0972-5229.136078.
7. Rasmussen L, Husted SE, Johnsen SP. Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Sep;47(8):1038-40. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00181.x.
8. Vogt S, Mehlig A, Hunziker P, et al. Survival of severe amlodipine intoxication due to medical intensive care. *Forensic Sci Int*. 2006 Sep 12;161(2-3):216-20. doi: 10.1016/j.forsciint.2006.02.051.

9. *Abduyeva FM, Bychkova OY, Bondarenko IO, et al, authors; Yabluchansky MI, Sachenko VM, editors. Clinical pharmacology: a textbook for students and doctors. Kharkiv: Kharkiv national university named by VN Karazin; 2011. 238-246 pp. (in Ukrainian).*

10. *Abermethyl DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. N Engl J Med. 1999 Nov 4;341(19):1447-57. doi: 10.1056/NEJM199911043411907.*

11. *Spasova AP, Loginov AK, Jurovickij VL, Barysheva OYu, Strategopulo VA. A case of severe amlodipine poisoning. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2015;60(6):61-64. (in Russian).*

12. *Rietjens SJ, de Lange DW, Donker DW, Meulenbelt J. Practical recommendations for calcium channel antagonist poisoning. Neth J Med. 2016 Feb;74(2):60-7.*

13. *Boley SP, Mackenzie RB, LeRoy JM, Engebretsen KM, Stellflug SJ. Development and feasibility of a porcine model of amlodipine toxicity. J Med Toxicol. 2019 Aug 5. doi: 10.1007/s13181-019-00721-2.*

Отримано/Received 15.08.2019

Рецензовано/Revised 19.08.2019

Прийнято до друку/Accepted 29.08.2019 ■

Information about authors

Serhiy Nyankovskyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nianksl@gmail.com

R.N. Furtak, Assistant of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: ljanaf@gmail.com

M.S. Yatsula, PhD, Associate Professor of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: jamartusya@ukr.net

I.Yu. Berezhna, Head of the Second Pediatric Department, Municipal nonprofit organization "Lviv City Children's Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

O.M. Mykytchyn, Laboratory Doctor of the Diagnostic Laboratory, Municipal nonprofit organization "Lviv City Children's Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

O.I. Romaniv, Paediatrician of the Second Pediatric Department, Municipal nonprofit organization "Lviv City Children's Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

Няньковский С.А.¹, Фуртак Р.Н.¹, Яцула М.С.¹, Бережная И.Ю.², Мыкытчын О.Н.², Романив О.И.²

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

²Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская детская клиническая больница г. Львова», г. Львов, Украина

Острое отравление амлодипином в подростковом возрасте.

Клинический случай

Резюме. Острые отравления в детском возрасте занимают ведущее место среди всех несчастных случаев. Для подростков более типичным являются умышленные отравления. Чаще всего это медикаментозные отравления, обусловленные широким выбором лекарств и их легкой доступностью. Мы описываем случай острого отравления амлодипином у пациентки, которая приняла 90 мг амлодипина одновременно с целью суицида. На момент поступления ребенка в больницу состояние ее было крайне тяжелое за счет симптомов общей интоксикации и расстройств гемодинамики, в частности, значительно пониженного артериального давления. В последующие дни у пациентки, вероятно всего, развился некардиогенный отек легких со значительным количеством выпота в плевральную полость, что требовало проведения 4 плевральных пункций и дополнительной медикаментозной терапии. Постепенно состояние ребенка улучшилось, и пациентка была выписана домой в удов-

летворительном состоянии на 20-й день от начала лечения после консультации детским психиатром. Амлодипин, как и другие дигидропиридины, является сильным вазодилатационным средством. Капиллярная вазодилатация, что приводит к чрезмерной легочной капиллярной транссудации, лежит в основе механизма некардиогенного отека легких, который, вероятнее всего, наблюдался у нашей пациентки. Учитывая популярность амлодипина как эффективного антигипертензивного препарата, можно предположить, что в будущем такие отравления могут встречаться в клинической практике врачей. Именно поэтому медики должны быть проинформированы о клинических симптомах отравления амлодипином, тяжелых осложнениях, которые могут развиваться при его передозировке, и об эффективных средствах лечения таких отравлений.

Ключевые слова: острое отравление медикаментами; блокаторы кальциевых каналов; подростки

S.L. Nyankovskyy¹, R.N. Furtak¹, M.S. Yatsula¹, I.Yu. Berezhna², O.M. Mykytchyn², O.I. Romaniv²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Municipal Nonprofit Organization "Lviv City Children's Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

Acute amlodipine poisoning in adolescence.

Clinical case

Abstract. Acute poisoning in children occupies a leading place among all accidents. Intentional poisoning is more typical for adolescents. Most often, they are drug poisoning caused by the wide choice of drugs and their easy availability. The paper describes a case of acute amlodipine poisoning in an adolescent who took 90 mg of amlodipine simultaneously for suicide. When the patient was admitted to the hospital, her condition was extremely severe due to the symptoms of general intoxication and hemodynamic disorders, in particular, significantly reduced blood pressure. Within the next few days, the patient is most likely to developed non-cardiogenic pulmonary oedema with a significant amount of effusion into the pleural cavity, that required four pleural punctures and additional drug therapy. Gradually, the patient's condition improved and she was discharged in good condition on the

20th day from the start of treatment after consulting the child by a psychiatrist. Amlodipine, like other dihydropyridines, is a potent vasodilator. Capillary vasodilation that leads to excessive pulmonary capillary extravasation, underlies the non-cardiogenic pulmonary oedema mechanism, that most likely was observed in our patient. Considering the popularity of amlodipine as an effective antihypertensive drug, we can assume that in the future such poisoning may occur in clinical practice of doctors. That is why the physicians should be informed about the clinical symptoms of amlodipine poisoning, the severe complications that may develop in the case of an overdose, and the effective medical measures for such poisoning.

Keywords: acute drug poisoning; calcium channel blockers; adolescents