

## ПРЕДОЗИРАЊЕ СО КАРДИОВАСКУЛАРНИ ЛЕКОВИ

Проф.д-р Даниела Чапароска

### Клучни точки

Кардиоваскуларните лекови се одговорни за многу смртни случаи.

- $\beta$ -рецепторите, антагонистите на калциумовите канали и дигоксинот првенствено предизвикуваат токсичност со нарушување на хомеостазата на интрацелуларниот калциум, што може да доведе до хипотензија и дисритмии.
- Со формулација на продолжено ослободување на антагонисти на калциумовите канали и антагонисти на бета-рецепторите, токсичноста има одложен пик и подолг рок на траење, што може да доведе до кардиоваскуларен колапс и арест доколку третманот е одложен или недостасува доволен кардиоваскуларен мониторинг.
- Дијагностичките иследувања треба да вклучат континуиран срцев мониторинг, електрокардиограм, соодветно мерење на серумските концентрации на лекот, електролити и шеќер и испитување на коингестии.
- Повикот до лекарот е кога треба да се добие инфузија на хиперинсулинемична еугликемија кај предозирање со антагонисти на калциумовите канали и кога започнала инфузија на норепинефрин.

### ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Сеприсутноста на хипертензијата, конгестивната срцева слабост и коронарната артериска болест во САД доведоа до огромен број на препишувања на  $\beta$ -рецептор антагонисти и антагонисти на калциумовите канали. Преваленцијата на дигоксин како терапија за атријална фибрилација и конгестивна срцева слабост наводно е намалена, но сè уште се препишува.

Годишниот извештај на Американската асоцијација на центрите за контрола на отрови со систем на националната база на податоци, во 2019 ги пријавиле кардиоваскуларните лекови како втора најчеста причина за смртни случаи (10%), и тие се втората најбрза стапка на покачена експозиција (1). Категоријата на кардиоваскуларните лекови е рангирана како петта водечка причина за смрт (44 смртни случаи: 5 од  $\beta$ -рецептор антагонисти, 16 од антагонисти на калциумовите канали и 23 од срцеви гликозиди). Овие специфични кардиоваскуларни лекови ги споделуваат клиничките ефекти на хипотензија, брадикардија и нарушувања во спроведувањето. Сепак, уникатните разлики можат да помогнат да се направи диференцијација кај некое непознато предозирање (слика 1). Други лекови вклучени во категоријата на кардиоваскуларни лекови се инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим, антиаритмици, клонидин и други антихипертензивни; тие не се дискутираат во ова поглавје.

# АНТАГОНИСТИ НА КАЛЦИУМОВИТЕ КАНАЛИ

## ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Антагонистите на калциумовите канали го блокираат интрацелуларниот проток на јони на калциум преку L-тип на напонски затворените калциумови канали во миокардот, мазните мускули и бета-островските клетки на панкреасот. Овие механизми на дејство резултираат во кардиоваскуларна токсичност, и директно и индиректно. Во зависност од селективноста на антагонистите на калциумовите канали, директна кардиоваскуларна токсичност е комбинација на ефектите врз спроводливоста на срцевиот систем, миокардната контрактилност и вазодилатацијата на васкуларните мазни мускули. Групата на дихидропиридин (на пример, амлодипин, нифедипин) првенствено делува на периферните крвни садови, а со тоа потенцијално доведува до хипотензија и рефлексна тахикардија. Верапамил делува на синоатријалните и атриовентрикуларните (АВ) јазли и на миокардот. Дилтиазем делува во помала мера од верапамилот на срцевото ткиво и јазли, и тоа, исто така, ги шири периферните крвни садови (**Табела 1**). Степенот на придонесот од секој механизам за кардиоваскуларна токсичност може тешко да се предвиди. И покрај разликите во терапевтските механизми, разликите меѓу семејствата на антагонисти на калциумовите канали се често нејасни за време на предозирањето, а пациентот генерално страда од негативни хронотропни, инотропни и дромотропни ефекти (2).

Предозирањето со антагонисти на калциумовите канали, исто така, резултира со индиректна токсичност од слабеењето на ослободувањето на инсулин од панкреасните бета-островски клетки. Оваа инхибиција води до хипергликемија и интрацелуларен катаболизам на масните киселини за создавање енергија. Хипоинсулинемијата придонесува за оштетување на функцијата на срцето и шок, со спречување на употребата на гликоза како метаболички супстрат. Негативното инотропно дејство и намалениот периферен васкуларен отпор доведуваат до шок и потоа до метаболичка ацидоза; резултатот е лабораториска слика слична на онаа на дијабетична кетоацидоза.

## ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА ЗНАЦИ И СИМПТОМИ

Бидејќи антагонистите на калциумовите канали се развиени за да влијаат на кардиоваскуларниот систем, презентирањето знаци и симптоми на предозирање со такви лекови е главно поврзано со дефект на системот. Хипотензија е обележје на токсичност на антагонистите на калциумовите канали.

Рефлексна тахикардија може да се случи како резултат на периферна вазодилатација по преголема доза на антагонисти на калциумовите канали во класата на дихидропиридин, но овој ефект може да биде минлив и брадикардија обично се развива кај големи предозирања. Оваа тахикардија може да се покаже како среќна во одржувањето на органска перфузија со одржување на срцев аутпут кога ударниот волумен е исцрпен.

Предозирање со верапамил и дилтиазем предизвикува брадикардија и бројни нарушувања во спроводниот систем во и под АВ-јазолот. Намален крвен притисок резултира од вазодилатација и намалена срцева контрактилност од негативните инотропни и хронотропни ефекти (2). Пациентите често се жалат на болка во градите, диспнеа,

вртоглавица, синкопа и палпитации. Други клинички манифестации се: конфузија, вознемиреност, напади, пулмонален едем (кардиоген и некардиоген), хипергликемија и метаболичка ацидоза.

Класификација	Дејство	Примери
Фенилалкаламине	Дејство на синоатријални и атриовентрикуларни јазли и миокардот	Verapamil
Бензодиазепине	Го дилатира периферното васкуларно стебло и во полесен степен од верапамилот делува на срцето намалувајќи ја кардијалната контрактилност и пулс	Diltiazem (Cardizem, Tiazac)
Дихидропиридине	Делуваат на периферното васкуларно стебло што доведува до вазодилатација и хипотензија и рефлексна тахикардија	Nifedipine(Procardia) Isradipine (DynaCirc) Amlodipine (Norvasc) Felodipine (Plendil) Nimodipine (Nimotop) Nisoldipine (Sular) Nicardipine (Vascor)

## ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА И МЕДИЦИНСКА ОДЛУКА

Диференцијалната дијагноза за предозирање со антагонисти на калциумовите канали вклучува други кардиоваскуларни лекови, како што се: бета-блокатори, клонидин, дигиталис и други антиаритмици. Итно лекарот треба да разгледа миокарден инфаркт и други причини на кардиоген шок. Јачината на ефектот на антагонисти на калциумовите канали на кардиоваскуларниот систем е зачудувачка. Значителна кардиоваскуларна токсичност може да се случи по супратерапевтски голтања на антагонисти на калциумовите канали. Внесувањето на двојна терапевтска доза треба да покрене медицинска евалуација и третман. Антагонистите на калциумовите канали со брзо ослободување треба да имаат некој клинички ефект во рок од 6 часа. Антагонистите на калциумовите канали со продолжено ослободување треба да резултираат со клинички манифестации во рок од 1 до 14 часа (3).

Речиси сите антагонисти на калциумовите канали се произведени во формулација со модифицирано ослободување. Ова е погодна терапевтска доза за пациентот, но во предозирање, одложениот врв и подолгото траење на токсичност може да има

катастрофални последици. Грешка направена од страна на лекар е да се најде сигурност во нормалната ментална состојба на пациентот и покрај хипотензија и во неенергично следење и лекување на хемодинамската состојба на пациентот. Ако не се одржува поголемо внимание на хипотензијата, кардиоваскуларниот статус на пациентот ќе продолжи да се влошува сè додека кардиопулмоналниот арест не стане неминовен. Оваа појава нема прецизно објаснување, но истражувачите сугерираат дека цереброваскуларната вазодилатација може да биде церебропротективна, дејствувајќи како нимодипин кај субарахноидална хеморагија.

Дијагностичкото тестирање е условено од потребата за третман на хемодинамска нестабилност. Откако дишните патишта, дишењето и кардиоваскуларниот статус на пациентот се проценети и стабилизирани, тестирањето треба да почне со 12-канален електрокардиограм (ЕКГ) и радиографија на градниот кош. Брзо одредување на хипергликемија и метаболичка ацидоза со капиларна глукоза и артериска анализа на гасовите во крвта може да покаже сериозно предозирање со антагонисти на калциумовите канали. Покачена концентрација на серумски лактат може да биде друг маркер на тешко предозирање со антагонисти на калциумовите канали (4). Тестирањето на серумски концентрации на антагонисти на калциумовите канали не е клинички корисно или достапно за водење на третманот. Инаку, стандардни лабораториски тестирања кај општото предозирање е добар сеопфатен пристап.

## ТРЕТМАН

Поради значителна токсичност која може да се случи и по една мала доза на кардиоваскуларни лекови, оправдана е агресивна гастрична деконтаминација, со активен јаглен како основно средство. Општиот принцип е дека *активниот јаглен* има најдобра ефикасност ако е инициран во првиот час по ингестијата. Ова е вистина, но не е честа околност, бидејќи повеќето пациенти се примаат по 1 час од ингестијата. Во случај пациентот да е сè уште буден и хемодинамски стабилен, активниот јаглен може да ја спречи апсорпцијата, дури и ако е повеќе од еден час, поради постоење на формулации на лекот со продолжено дејство.

*Иригација на дебелото црево* не е индицирана кај предозирање со антагонисти на калциумовите канали, бидејќи многу од овие лекови се препарати со продолжено ослободување. Иригација на дебелото црево не е индицирана кај пациенти со хемодинамска нестабилност, бидејќи значително количество на лекот веќе е апсорбирано, па според тоа, можноста за превенција е помината. Покрај тоа, хипоерфузијата на гастроинтестиналниот систем може да има катастрофални последици, како што се функционална и физичка опструкција од страна на антагонист на калциумовите канали, како и перфорација (6-9). Општо земено, нема докази кои покажуваат дека која и да е процедура на гастричната деконтаминација го подобрува исходот кај пациенти со предозирање, а треба да се проценат ризиците во однос на придобивките.

*Зголемена елиминација* е отстранување на токсини во поголема брзина отколку што е природно направено од страна на телото. Модалитетите се повеќекратна доза на активен јаглен, уринарна алкализација и некоја форма на хемодијализа. Ниту една од овие техники не може соодветно да ги отстрани сите блокатори на калциумовите канали или дигоксин, било заради премногу голем волумен на дистрибуција, или врзувачки протеин, или

недоволна енторохепатална циркулација. Атенолол и соталол се два  $\beta$ -рецепторски антагонисти со мал волумен на дистрибуција и со врзувачки протеини кои потенцијално би можеле да се отстранат со хемодијализа.

Примарниот фокус на третманот е на хипотензија. Брадикардијата и АВ-блокот обично се подобруваат со подобрувањето на хипотензијата. Атропинот е често неефикасен бидејќи брадикардијата и АВ-блокот не се поврзани со зголемен вагален тонус.

Противоотровен третмански режим е даден на слика. Овој режим го нагласува елементарниот калциум, било како калциум глуколат (30 ml 10 % раствор, или 3 g на калциум глуколат, 14 mEq елементарен калциум) или калциум хлорид (10 ml раствор на 10%, или 1g; 13,5mEq на елементарен калциум). Калциум хлорид треба да се администрира преку централен венски пристап, бидејќи тоа е закиселена сол, која може да предизвика некроза на периферните крвни садови. Ако се чини дека интравенските болуси на калциум доведуваат до подобар хемодинамски статус и внимателно следење на токсичноста мора да се одржува, и понатамошни болуси мора да се дадат колку што е потребно. Интравенска инфузија на калциум е оправдана само кога тоа ефикасно третира хипотензија и понатамошни болуси се потребни за поддршка на крвниот притисок (**Табела 2**). Концентрацијата на серумскиот калциум треба да се следи и понатаму, но противотровен третман ретко дозволува покачување на клинички значајна хиперкалцемија.

Следно, глукагон, во 5 mg интравенски болус во две дози, теоретски може да ја зголеми срцевата контрактилност, заобиколувајќи ги антагонизираните калциумови канали. Кога глукагонот се врзува за својот рецептор, тој ја активира цикличната аденозин монофосфатаза (сАМФ). Ова може да ја зголеми контрактилноста со активирање на фосфорилациската каскада, што резултира со контракција на актин и миозин. Глукагонот, исто така, го стимулира ослободувањето на ендоген инсулин, среќен несакан ефект објаснет подоцна. Исто како инфузија со калциум, инфузијата на глукагон е оправдана само ако корисниот ефект се гледа откако ќе бидат дадени неколку болуси. Глукагонот може да предизвика повраќање поради релаксација на долниот езофагеален сфинктер.

Терапија со хиперинсулинемиска еугликемија (НIE) и катехоламини со вазопресорна и инотропна активност се на следната линија на третман за резистентна хипотензија и предозирање со антагонисти на калциумовите канали, но ќе се дискутира прво за инотропни и вазопресорни лекови. Мултицентрична студија компарира допамин и норепинефрин медикаменти кај сите пациенти категоризирани како да се во шок, без оглед на причината. Нема разлика во исходот (смрт за 28 дена) за сите пациенти во студијата, но анализата на подгрупите најде поголема смртност кај пациенти со кардиоген шок кои биле третирани со допамин (10). Бидејќи антагонистите на калциумовите канали може да предизвикаат кардиоген шок, веројатно добар прв избор е норепинефрин. Доколку клинички значајна хипотензија перзистира, додавањето повеќе лекови може да биде неопходно. Кардиоваскуларните податоци од дијагностички модалитети, како што се: трансторакална ехокардиографија, пулмонален артериски катетер, артериски катетер и централен венски катетер, треба да диктираат кое кардиоваскуларно средство е најсоодветен избор. Вазопресин се користи во хумани случаи кога е индицирана периферна вазоконстрикција (11). Влошување на срцевиот индекс се покажа кога

вазопресин се користел во модел на животни за лекување хипотензија, индуцирана со антагонисти на калциумовите канали (12).

Во 1999 година, Јуан со сор. (13) ја опишал првата публикувана употреба на високи дози инсулинска еугликемиска терапија (НТЕ) кај четири пациенти со предозирање со верапамил и кај еден пациент со предозирање со амлодипин и со атенолол. НТЕ промовира инотропност преку подобрување на миокардното производство на енергија. Покрај тоа, инсулинот има антиинфламаторни својства кои штитат од апоптоза и оштета од исхемична реперфузија (2).

Супсеквентно, голем број на случаи, ревијални истражувања и НТЕ-протоколи се публикувани (2, 14-19). Терапијата со НТЕ успешно го промени кардиогениот шок од преголема доза на повеќе лекови, (20) и историски се користи во повеќе нетоксиколошки случаи, како акутен миокарден инфаркт, статус пост-кардиохирургија и септички шок (21). Супериорноста на терапијата со НТЕ кај кардиоген шок резултира од токсичноста на антагонистите на калциумовите канали, која, исто така, се покажа драматична во животинските модели (22-25).

Неуспехот на НТЕ-терапијата често се јавува кога се започнува како спасувачка терапија и кога дозата е неадекватна (26). Една мала проспективна опсервациона студија на пациенти третирани со НТЕ-терапија ја поддржува нејзината сигурност (27). НТЕ-терапијата треба да започне кога болуси на калциум, глукагон, атропин и интравенски течности не успеале и лекарот размислува за пресорно средство за подобрување на рефрактерна хипотензија. Треба да се повика лекар за да се добие НТЕ-инфузија кога норепинефрин инфузијата е започната.

Терапијата со НТЕ треба да почне со 1,0 U/kg болус на регуларен инсулин, проследено со интравенска инјекција на 1 ампула од 50 % декстроза во вода. Веднаш потоа, треба да се започне со инфузија од 1,0 U/ kg / час на регуларен инсулин, заедно со инфузија на 10 % декстроза во 100 ml / час. Серумското ниво на гликоза треба да се следи на секои 15 минути во текот на првиот час, а потоа, ако е стабилно, секој час. А анализа на серумските електролити мора да се врши на секој час за следење на серумскиот калиум, гликоза и други вредности на електролитите. Клинички значајна хипогликемија не е опишана со НТЕ-терапија. Количеството на интравенски течности кое мора да се администрира треба да се земе предвид и пациентите внимателно да се следат за знаци и симптоми на белодробен едем, бидејќи предозирање со калциум-антагонист може да резултира со кардиоген или некардиоген белодробен едем. Клиничарите мора, исто така, да бидат свесни за ограничувањата на НТЕ-терапијата кај пациенти со брадикардија, спроводни абнормалности и хипотензија, секундарна на вазодилатација.

Кога ќе се постигне хемодинамска стабилност, вазопресорната терапија треба постепено да се намалува и да се стопира поради потенцијалните штетни ефекти врз миокардот од зголемената потрошувачка на кислород и метаболичка ацидоза. Како резултат на тоа, НТЕ- терапијата може постепено да се намалува кога пациентот станува хемодинамички стабилен. По укинувањето на инсулинот, серумската концентрација на гликоза мора да се следи постојано за 4 до 6 часа по прекинот на терапијата со инсулин.

Релативно нови противотрови сè повеќе се користат за лекување на високо липофилни токсични материи, како што е верапамилот. Првично, Интралипид 20 % се користи за локална токсичност на анестетици. Кај пациенти и животински модели, дисритмија, хипотензија, па дури и срцев удар од токсичност на бупивакаин се подобруваат брзо со интралипиден болус. Предложени се три теории за тоа како тоа функционира. Една од теориите е дека липидите формираат „мијалник“ во васкуларниот простор кој го повлекува токсикантот од ткивата, каде што токсичноста се случува, и тој станува заробен и се елиминира. Втората теорија е дека бупивакаинот го инхибира транспортот на масните киселини во митохондриите кои се потребни за производство на енергија, и егзогените липиди ја надминуваат оваа инхибиција. Третата теорија е дека масните киселини го зголемуваат калциумот во кардијалните миоцити и со тоа се зголемува инотропно. Општо земено, се користи болус, но инфузија понекогаш е неопходна. За жал, безбедноста на болусот е непозната, но компликации на употреба на Интралипид генерално се од продолжената парентерална инфузија (28).

Јанг и сор. (29) пријавиле случај на 32-годишен човек кој проголтал 13 грама на верапамил и бупропион, золпидем, кветиапин, клоназепам и беназеприл. Овој пациент имал рефрактерна хипотензија по третманот со интравенски течности, глукагон, калциум и норадреналин. Тогаш кај него е администрирано 100 ml со 20 % Интралипид за повеќе од 20 минути, а потоа 0,5 mL/ kg/ час, за речиси 24 часа. Неговиот крвен притисок се подобрил доволно за еден час за да започне прекинувањето на норадреналинот, а инфузијата на глукагон е прекината по 2 часа од интралипидната администрација (29). Консултација со медицински токсиколог може да биде многу корисна кога се размислува за НИЕ или интралипидна терапија.

Механичките уреди, исто така, можат да послужат како дополнителна терапија кај труење со антагонист на калциумовите канали. Транскутан или трансвенозен пејсинг е индициран кога спроводливоста е оштетена и покрај фармаколошкото подобрување. Повеќе инвазивни механички мерки за поддршка на кардиоваскуларниот систем се интрааортна балон-пумпа, екстракорпорална мембранска оксигенација и кардиопулмонален бајпас.

Често, недостатокот на оштетувањето на менталниот статус што се совпаѓа со хипотензија може да го излаже лекарот да верува дека пациентот не страда од тешки клинички ефекти од предозирање на антагонисти на калциумовите канали. Во овој момент треба да се смета на избор на интубација која мора да биде извршена за време на кардиопулмонален арест.

**Табела 2. Антидоти, третмани, факти и формули за кардиоваскуларни лекови**

Антидоти или третман	Дозирање	Несакани ефекти и знаци за подобрување на перфузија
Атропин	<i>Возрасни:</i> 1мг 1 болус на секои 5 мин. колку е потребно за симптоматска антагонистичка $\beta$ -рецепторна брадикардија (максимална вкупна доза: 0.04 мг/кг или 3мг) <i>Деца:</i> 0.02 мг/кг вкупна доза, минимум 0.1мг.	Антихолинергична токсичност
Глукагон	<i>Возрасни:</i> 5мг болус над 2 мин (максимална вкупна доза: 10 мг) <i>Инфузија за возрасни:</i> 1-5 мг/час ; титрација на САП од 70 mmHg  <i>Деца:</i> 0.05 мг/кг ИВ болус над 2 мин. (максимална вкупна доза: 10 мг) <i>Инфузија за деца:</i> 0.05 мг/кг/час до 0.1 мг/кг/час; титрација на САП од 70 mmHg и знаци за подобрување на перфузија	Емезис Хипергликемиа
Калциум хлорид ( 10 мл на 10% раствор = 1 г = 13.5 mEq елементарен калциум)	<i>Возрасни:</i> 1-3 г. И В (централна линија) над 10 мин. Колку што е потребно за хипотензија.  <i>Деца:</i> 27.7 мг/мл елементарен калциум или 0.2-0.25 мл/кг ИВ (централна линија) над 10 мин колку што е потребно за хипотензија.  <i>Инфузија за возрасни:</i> 20-50 мг/кг/час	Склероза на вени Хиперкалцемија
Калциум хлорид ( 10 мл на 10% раствор = 1 г = 4.65 mEq елементарен калциум)	<i>Возрасни:</i> 3-9 г. И В (централна линија) над 10 мин. Колку што е потребно за хипотензија.  <i>Деца:</i> 9 мг/мл елементарен калциум или 0.2-0.25 мл/кг ИВ 5-7 мг/кг елементарен калциум или 0.6-0.8 мл/кг.  <i>Инфузија за возрасни:</i> 20-50 мг/кг/час	Хиперкалцемија
Норепинефрин (агонист на $\alpha$ 1 и $\beta$ 1)	Започнете со 0.01 mcg / kg / min; титрирање на САП од 70 mm Hg и подобрување на перфузија	Тахикардија, Хипертензија, Аритмии, Екстравазација, Анафилакса
Допамин	За вазодилатација за бубрежна и спланична васкулатура: 1-5 mcg/kg/min	Тахикардија, Хипертензија, Аритмии,



	За агонист на $\beta_1$ 5-10 mcg/kg/min, за $\alpha_1$ агонист 10-20 mcg/kg/min	Екстравазација, Анафилакса
Епинефрин (агонисти $\alpha_1$ , $\beta_1$ , $\beta_2$ )	Започнете со 1mcg/min; титрирајте до ефекти	Исто како кај норепинифрин
Добутамин (агонист на , $\beta_1$ )	2.5mcg/kg/min до15mcg/kg/min	Исто како кај норепинифрин
Изопротеренол (агонист на , $\beta_1$ и $\beta_2$ )	Не се препорачува заради вазодилатација на $\beta_2$ агонистии аритмии во високи дози. Започнете со 0.02 mcg/kg/min; титрирајте до постигнување ефект	
Инсулин	Се препорачува консултација со клинички токсиколог. Дајте болус од 1,0 единици / кг IV со 1 ампула на D50%. Веднаш започнете со инфузија од 1,0 единици / кг / час во инфузија на глукоза на D10% на 100 мл / ч. Титрирајте 0.5 единици/ кг на секои 30 мин. До посакуван ефект. 1 ампула на D50% може да се даде при секое зголемување на инфузијата; титрирајте до посакуваниот ефект, кога крвниот притисок ја достигнува посакуваната вредност и знаци за подобрување на перфузијата. Следете ја концентрацијата во серумот на глукоза на секои 15 минути за првите 60 мин; кога е стабилно, следете на секои 60 минути последователно Следете серумски калиум и други концентрации на секои 60 мин.	Хипогликемија Хипокалемија Волуменско преоптеретување
Интралипид 20%	<i>Болус:</i> 1.5 мл/кг повторено по потреба за кардиоваскуларна нестабилност <i>Инфузија:</i> 0.25 мл/кг/мин колку што е потребно за кардиоваскуларна нестабилност	Алергиска реакција Хипертемија,Тромбоцитопенија Хиперкоагулабилност, Антинеутофилна активност,Панкреатитис,Покачени ензими на црн дроб, Акутна оштета на бели дробови
Интравенски кристалоиди	20мл/кг ИВ; повторетеако крвниот притисок не се подобри	Белодробен едем со тежок кардиогенен шок
Вазопресин агонист на V1 и V2 рецептори)	0.01-0.04 единици/мин, титрирање до ефекти заедно со примена на 1-2 катехоламински вазопресори	Исхемиа Интоксикација со вода

Phosphodiesterase inhibitor (Milrinone)	Give 50 mcg/kg IV bolus over 2 min; then 1.0 mcg/kg/min	
Фаб фрагменти специфични за дигоксин	<p>За <i>акутно</i> предозирање (непозната количина кај возрасни или дете): 5-10 ампули ИВ како болус; повторете по потреба на секои 30 минути</p> <p>За <i>хронично</i> предозирање (кај возрасни или дете): 1-2 ампули ИВ како болус; повторете по потреба на секои 30 минути</p> <p>Ако е познато внесеното количество, 1 ампула врзува 0.5 мг дигоксин</p>	<p>Анафилакса</p> <p>Отстранување на терапевтскиот ефект на дигоксин на кардиоваскуларната болест</p>
Механички уреди	Интрааортична балон пумпа, кожен или трансвенозен пејсинг, Оксигенација на екстракорпорална мемрана,	
<p><b>D10%- декстроза, D50% -декстроза , ИВ-интравенски, САП-среден артериски притисок</b></p>		

## ДИСПОЗИЦИЈА

Асимптоматските пациенти кои имаат голтнато антагонист на калциумовите канали со брзо дејство може да се следат за 6 часа во одделот за итни случаи. По ингестијата на антагонист на калциумовите канали со продолжено ослободување, асимптоматските пациенти треба да се подложат на кардиоваскуларно следење од 18 до 24 часа (3). Сите симптоматски пациенти со кардиоваскуларна нестабилност, по кардиоваскуларното предозирање со лекови, треба да бидат примени во единицата за интензивна нега за следење на кардиоваскуларни и дијагностички испитувања и третман сè додека ефектите не се решат.

## ПОСЕБНИ ЗАБЕЛЕШКИ: за детско предозирање

Во 2009 година, Националниот центар за отрови во системот на својата база на податоци забележа еден педијатриски смртен случај на самоубиство на 16-годишно девојче, кое ингестирало верапамил и непознати лекови (1). Клиничките последици на случајно педијатриско проголтнување на антагонисти на калциумовите канали зависат од дозата.

Според упатство за педијатриска ингестија на антагонисти на калциумовите канали, потребно е итно упатување во токсиколошки центар, а тоа е потребно ако дозата ја надминува вообичаената терапевтска доза или се смета за еднаква или поголема од најниската токсична доза (без разлика кој е помал) (3). Во овие дози, значајно е што може да се јави брадикардија или хипотензија. Случајно едно проголтнување на антагонисти на калциумовите канали кај деца се смета за фатално (31).

Реално, администрација на активен јаглен е разумна и ако пациентот е изложен во рок од 1 час од ингестијата. Иригација на дебелото црево може да се смета ако се случило голтање на модифицирано ослободувачки производ, но е технички тешко изводлива. Ако пациентот е во близина на возрасните, има голтнато потенцијално опасна по живот количина на антагонист на

калциумовите канали, и се појави во рок од 1 час од ингестијата, гастрична лаважа може да биде корисна за гастроинтестинална деконтаминација. Сепак, многу сетови не се достапни, како и тоа дека „актот“ на гастрична лаважа не го менува клиничкиот исход.

Кардиоваскуларен мониторинг за 6 до 8 часа за лекови со брзо ослободување и најмалку 24 часа за лекови со продолжено ослободување треба да открие одложена токсичност. Сите деца со симптоми треба да се примат за кардиоваскуларен мониторинг и да се третираат со стандардна терапија (3).

## СОВЕТИ

### **Токсичност на антагонисти на калциумовите канали**

- Пациентот кој има неиздиференцирана хипотензија и брадикардија може парадоксално да биде релативен аларм како резултат на токсичност на антагонисти на калциумовите канали, што може да предизвика цереброваскуларна вазодилатација која е церебропротективна.
- Инсулилот е идеален инотропен лек, бидејќи тој може да ја зголеми контрактилноста на срцето, без зголемување на потребата за кислород.
- Следењето на концентрацијата на електролити и вишокот на интравенски течности е брзо.
- Ехокардиограмот, мониторирањето на централниот венски притисок и пулмоналниот артериски катетер може да бидат корисни за дијагностицирање и лекување на повеќе компоненти на шокот што се случува за време на токсичност на антагонисти на калциумовите канали.
- Продолжување со следење на серумските концентрации на глукоза по инфузија на инсулин, се прекинува сè додека не се постигне согласност со еугликемија.

## Приоритетни акции

### **Третман на токсичност на антагонисти на калциумовите канали**

- Консултација со медицински токсиколог.
- Потребно е интубирање на хемодинамски нестабилни пациенти елективно, поради кардиопулмонален арест.
- Потребно е добивање централен венски пристап за ресусцитација со течности и администрација на фармацевтски инфузии.
- Гастрична деконтаминација е од клучно значење кај пациенти кои се презентираат со хемодинамска стабилност, но тоа не треба да се користи ако пациентот е нестабилен.

- Рано користете хиперинсулинемија / еугликемија (ХИЕ) терапија (во врска со медицински консултации на токсиколог) по неуспехот на интравенски болус на физиолошки раствор, атропин, калциум и глукагон.
- Титрирајте терапија со ХИЕ на ист начин како и другите стандардни инотропни лекови за да се добие артериски притисок од 65 до 75 mm Hg и знаци за подобрување на перфузијата. Строга контрола на гликоза не е цел на третманот.
- Потребно е одржување на инсулинската инфузија и запирање на стеснувањето на крвните садови, како и да престане вазопресорната терапија кога е постигнат артериски притисок од 65 до 75 mm Hg и се присутни знаци на органска перфузија.
- Ако се случат хипогликемични епизоди во услови на хемодинамска стабилност, потребно е намалување на стапката на инфузија на инсулин. Ако се појави хемодинамска нестабилност, треба да се зголеми стапката на инфузија со декстроза.

## АНТАГОНИСТИ НА $\beta$ – АДРЕНЕРГИЧЕН РЕЦЕПТОР

### ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Како што сугерира името, антагонистите на  $\beta$ -рецепторите ги антагонизираат ефектите на бета-агонистите со компетиција за  $\beta$ -адренергичните рецептори. Резултатот на клеточно ниво е намалување на сАМР, кој ја инхибира фосфорилациската каскада, со што доведува до намален проток на интрацелуларен калциум и контракција на актин-миозин. Ефектите се брадикардија во нодалните клетки и намалена контрактилност во срцевите миоцити. Како резултат на тоа, обемот на атенуиран ударен волумен во комбинација со намалена фреквенција на срцето предизвикува пад на срцевата работа и промоција на кардиоген шок.

Антагонизмот на  $\beta$ -адренергични рецептори не е единствениот фармаколошки механизам на токсичност што се гледа по предозирање со антагонисти на  $\beta$ -адренергични рецептори. Исто така, може да се случи антагонизам на  $\alpha$ -рецептори, натриумски или калиум каналски антагонизам, пенетрацијата на централниот нервен систем што доведува до напади со промени на ментален статус и стимулација на симпатомиметици.

Повеќето од активно пропишани  $\beta$ -адренергични рецепторски антагонисти прво се метаболизираат со ензимите на црниот дроб, а потоа се обработуваат од страна на бубрезите. Еден исклучок е атенололот, кој се излачува исклучиво во урината. Атенололот, исто така, има волумен на дистрибуција и протеински својства кои дозволуваат хемодијализа како метод за подобрување на елиминацијата. Есмололот има уникатна метаболичка карактеристика на брз метаболизам во серумот со помош на естеразите на црвени крвни зрнца.

### ПРЕТСТАВУВАЊЕ НА ЗНАЦИ И СИМПТОМИ

Медиаменти со брзо ослободување треба да предизвикаат знаци и симптоми во рок од 6 часа. За жал, повеќето  $\beta$ -адренергични рецепторни антагонисти се со формулација со модифицирано ослободување. Тие имаат некои фармаколошки ефекти во текот на првите 6 часа по ингестијата, но максималните концентрации во серумот се одложени, и фармаколошкиот ефект може да трае подолго отколку кај оние формулации со брзо ослободување (32).

Кардиоваскуларни знаци и симптоми се доминантни клинички манифестации на токсичност на  $\beta$ -рецепторски антагонист. Како и со антагонисти на калциумовите канали, кардиоген шок настанува главно како резултат на намалување на срцевата работа заради намален ударен волумен и отчукувањата на срцето. Пациентите може да се жалат на болка во градите, отежнато дишење, палпитации, вртоглавица во корелација со нивната брадикардија и хипотензија. ЕКГ може да покаже синусен арест, синус брадикардија, јункционална брадикардија и сите степени на АВ-блок.

Ако антагонистот на  $\beta$ -адренергичен рецептор, исто така, располага со фармаколошка активност на други рецептори, клиничката слика ќе биде комплицирана. Антагонисти на  $\alpha$ -рецептор по ингестија на карведилол или лабеталол може да придонесат за хипотензија, причинувајќи периферна вазодилатација. Пропранолол може да предизвика натриум каналски антагонизам (мембрански стабилизирачки ефект). Оваа фармаколошка активност клинички се манифестира како продолжен QRS-комплекс на срцевиот монитор и хипотензија, како кај предозирање со трициклични антидепресиви. Срцевиот ритам потенцијално може да прерасне во вентрикуларна тахикардија.

Соталол е озогласен поради антагонизирање на задоцнетата корекција на калиумовите канали во миокардот. Резултатите се продолжен QT-интервал и поголем ризик од torsades de pointes (полиморфна тахикардија), мономорфна вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација и асистолија. Овие клинички ефекти, исто така, може да се одложат и да се продолжат. Во еден приказ на случај на вентрикуларни дисритмии кои настануваат 4 - 9 часа по внесувањето и не се нормализираат до 100 часа од времето на ингестијата (33).

Набљудување на симпатомиметични ефекти по голтање на  $\beta$ -адренергични рецепторски антагонисти е ретко поради невообичаена клиничка употреба на  $\beta$ -адренергични рецепторски антагонисти со интрузивна симпатомиметична активност, како што се: ацебутолол, оксипренолол, пенбутолол и пиндолол. Пациенти кои ги зеле овие лекови може да имаат тахикардија, хипертензија, тремор, и, можеби, некоја противоотровна ефикасност, бидејќи некои бета-антагонисти може да ги антагонизираат своите токсични ефекти.

Некои од антагонистите на  $\beta$  адренергичен рецептор, како што е пропранолол, се повеќе липофилни и можат да ја преминат крвно-мозочната бариера. Симптоми на делириум, кома и напади биле пријавени кај пациенти со прекумерна доза на високо липофилни  $\beta$ -адренергични рецепторски антагонисти. Други поретки клинички ефекти што се пријавени се: респираторна депресија, бронхоспазам, хипогликемија кај децата и хиперкалемија.

## СОВЕТИ

### Токсичност на антагонисти на $\beta$ -адренергичен рецептор:

- Да се направи капиларно мерење на крвна глукоза за да се детектира еугликемија или хипергликемија;
- Да се одреди еднаква токсичност на секој антагонист на  $\beta$ -адренергичен рецептор;
- Да не се почнува со инфузии на глукагон или калциум сè додека мултипли болуси не ја поништат токсичноста;
- Да се воведат isoproterenol како антидот;
- Терапија со хиперинсулинемија/еугликемија е за третман на хипотензија предизвикана од токсичност на антагонисти на  $\beta$ -адренергичен рецептор;
- Атенолол и соталол имаат карактеристики кои дозволуваат употреба на хемодијализа за подобрување на елиминација;
- Следење на концентрацијата на електролити и вишокот на интравенски течности;
- Ехокардиограмот, централниот монитор на венскиот притисок и пулмоналниот артериски катетер може да бидат корисни за дијагностицирање и лекување на повеќе компоненти на шок што се случува за време на токсичност на  $\beta$ -адренергични рецепторски антагонисти.
- Ако бета-блокаторите се липофилни (на пример, пропранолол), интралипидната терапија може да биде ефикасна за поништување на токсичноста.

## ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА И ДОНЕСУВАЊЕ МЕДИЦИНСКА ОДЛУКА

Диференцијалната дијагноза (видете исто така на Сл. 148.1) на бета-блокатор токсичност вклучува следново: конгестивна срцева слабост и пулмонален едем, кардиоген или хеморагичен шок, епидурален хематом, епидурални и субдурални инфекции, менингитис, други причини за абнормалности на електролити и предозирање на срцеви гликозиди, блокатори на калциумови канали, карбамазепин, јаглерод монооксид, кокаин и антидепресиви.

Мерењата на серумската концентрација на антагонистите на  $\beta$ -адренергичен рецептор се генерално недостапни и не помагаат во одделот за итни случаи. Ниту едно лабораториско истражување не корелира на концентрациите на бета-блокатор со резултатите. Се препорачува дополнително стандардно лабораториско тестирање за општи предозирања, со посебен фокус на хипокалемија и хипогликемија, заедно со други електролити. Треба да се добијат срцеви ензими за да се процени инфаркт на миокардот. Терапевтски интервенции и стабилизација на пациентот се приоритет. Како што продолжува реанимацијата, 12 канален ЕКГ и срцев мониторинг може да покажат брадикардија, абнормалности на спроводливост на АВ и продолжени интервали на QRS и

QTc. Следењето на хипокалцемија, хипокалемија и хипомагнезимија помага при третман на коегзистирање на причините за продолжените интервали на QTc.

## ТРЕМАН

Кај хемодинамски стабилен пациент со предозирање на антагонист на  $\beta$ -адренергичен рецептор, потребна е агресивна **гастрична деконтаминација**. Ограничувањето на употреба на гастрична деконтаминација во предозирање со антагонисти на калциумски канали се применуваат и кај предозирање со антагонисти на  $\beta$ -рецептор. Крајниот резултат на предозирање од антагонисти на  $\beta$ -рецептор или калциум канали е шок, и покрај нивните различни механизми на дејствување. Бидејќи овие лекови имаат последна заедничка патека, антидоталната терапија е аналогна. Третманот следи по истиот алгоритам како што е прикажано на слика 148.2 Атропин може да се користи првично, проследено со интравенски калциум, глукагон, ХИЕ и катехоламини со хронотропни и инотропски ефекти за рефрактерна брадикардија и АВ блок. За жал, тешката брадикардија и АВ-блокот често се рефрактерни на фармацевтски напори и може да се бара транскутан или трансвенозен пејсинг.

Калциумот ја менува токсичноста преку заобиколување на антагонистот на  $\beta$ -рецепторот влегува во отворените канали на калциум од типот L и се зголемува цитоплазматската концентрација на калциум, што доведува до контракција на миозин-актинскиот апарат. Стравот од хиперкалцемија не треба да ја забранува употребата на елементарен калциум како антидотален лечење на токсичноста на антагонистите на рецепторите.

## ПРИОРИТЕТНИ АКЦИИ

### Третман на токсичноста антагонисти на $\beta$ -рецептори:

- Поддршка на дишни патишта, дишењето и циркулацијата е првиот критичен чекор
- Гастричната деконтаминација е критична кај пациенти со хемодинамска нестабилност
- Давање соодветни дози на калциум и глукагон за да се предизвика клинички одговор
- Да се размисли за ХИЕ терапија за кардиогенен шок
- Да се размисли за норепинефрин како прв избор за вазопресорна терапија
- Електричен пејсинг е опција за симптоматска  $\beta$ -рецептор антагонистичка брадикардија

Глукагонот ја зголемува срцевата контрактилност со заобиколување на антагонизираните  $\beta$ -рецептори преку активирање на cAMP со агонизам кај глукагонските рецептори. Оваа активација ја зголемува контрактилноста со активирање на каскадата на фосфорилација, што доведува до контракција на актин и миозин. Глукагонот исто така го стимулира ослободувањето на ендоген инсулин, корисен несакан ефект. За жал, глукагонот е често неефикасен при пресврт на токсичноста на антагонистот на  $\beta$ -рецептор(34). Вазопресин е употребен во експериментален животински модел отруен од пропранолол(35). Истражувачите откриле подеднакво лоша стапка на преживување при третман со глукагон и вазопресин.

НПЕ-терапијата е терапевтски пристап за токсичност на антагонисти на  $\beta$ -рецептор. Животински модели демонстрираат супериорност на терапијата со ХИЕ во однос на глукагон, епинефрин и солен раствор за пресврт на токсичните ефекти на пропранолол(36). Јуан и сор.13 известуваат за ефикасно враќање на токсичните ефекти коингестији на  $\beta$ -рецептори и калциум канали антагонисти со овој третман. И покрај отсуството на дијабетикетоцидоза метаболички состојба произведена од калциум канал антагонист, се верува дека НПЕ-терапијата е исто толку ефикасна и во интоксикација со антагонист на  $\beta$ -адренергични рецептор. Механички, овој противотров ја подобрува инотропијата преку промовирање на аеробна употреба на гликоза од миокардните миоцити, инхибиција на масна киселина метаболизам, намалено производство на лактат и подобрување на користење на миокарден кислород без зголемување на кислород побарувачка. Може и блага хипокалемија корисен(17).

Доказите се убедливи дека ХИЕ терапијата е лек за депресивна инотропска состојба, но нејзино враќање на огромен број други токсиколошки ефекти посредувани од антагонисти на  $\beta$ -рецептор, како што се брадикардија и абнормалности на спроводливост, не е докажано. Клиничарот мора да биде свесен за ограничувањата на третман на ХИЕ и мора соодветно да ги третира другите токсични ефекти. Будност во мониторингот за потенцијалните негативни ефекти на терапијата со ХИЕ во ваков случај, мора да биде поголема отколку за другите намени на ХИЕ терапија заради недостаток на инсулинска резистенција видена кај повеќето интоксикации со антагонисти на  $\beta$ -адренергичен рецептор.

Случај на срцев удар, предизвикан од небиволол, дијазепам, и баклофенот е вратен со болус на интралипид 20% и терапија со ХИЕ(37). Интралипидната терапија треба да се разгледа кај липофилни предозирања со антагонисти на  $\beta$ -адренергичен рецептор.

## ДИСПОЗИЦИЈА

Асимптоматски пациент кој нема кардиоваскуларни ефекти на предозирање од брзо ослободување или продолжено ослободување на антагонист на  $\beta$ -адренергичен рецептор или соталол може да биде испразнет соодветно по 6, 8, или 12 часа од набљудувањето. Сите симптоматски пациентите треба да бидат примени во интензивна нега за следење на хемодинамските ефекти.



# ДИГОКСИН

## ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Дигоксин е срцев гликозид кој е историски е користен за третман на конгестивна срцева слабост и за контрола на брзината кај атријална фибрилација. И покрај намалувањето на популарноста, дигоксин е сè уште клинички ефикасен за многу пациенти. Природните срцеви гликозиди обезбедуваат уште еден можен извор на изложеност (**Табела1**).

### Табела 1. ПРИРОДНИ КАРДИЈАЛНИ ГЛИКОЗИДИ

Oleander (*Nerium oleander*), yellow oleander (*Thevetia peruviana*)  
Lily of the valley (*Convallaria majalis*)  
Foxglove (*Digitalis* spp.)  
Red squill (*Urginea maritima*)  
Dogbane (*Apocynum cannabinum*)  
Skin secretions of *Bufo marinus* toad

Дигоксин фармаколошки менува ја инотропија и спроводливост. Резултатите од терапијата со дигоксин се зголемување на интрацелуларната концентрација на калциум и поголема ефикасност на неговата употреба од страна на контрактилниот апарат. Овие ефекти се постигнуваат главно со инхибиција на пумпата на натриум, калиум аденозин трифосфатаза ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  АТР пумпа). Оваа пумпа ги регулира интрацелуларните и екстрацелуларните концентрации на натриум и калиум со зголемување на интрацелуларната концентрација на калиум и намалување на интрацелуларната концентрација на натриум. Дигоксин ја инхибира оваа функција, со резултат на серумска хиперкалемија и зголемен интрацелуларен натриум. Овој ефект секундарно ја нарушува пумпата за размена на натриум, калциум ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ), која разменува вонцелуларен натриум за меѓуклеточен калциум. Последица од оваа низа на настани е покачена интрацелуларна концентрација на калциум, што доведува до дисфункција на меѓуклеточна хомеостаза на калциум и состојба на тетаничен карактер на срцевиот миоцит. Без миокардна релаксација, зголемувањето на левиот крајно-дијастолен притисок продолжува до намалено полнење и намален срцев аутпут, кулминирајќи со срцева слабост.

Неколку клинички важни точки мора да се запомнат за фармакологијата на дигоксин (**Табела 2**). Лекот добро се апсорбира, а почетокот на дејството се јавува во рок од неколку минути до неколку часа од администрацијата. Концентрацијата на серумскиот дигоксин првично е супертерапевтска, сè додека не се појави рамнотежа помеѓу серумот и ткивата. Оптималното време за мерење на серумската концентрација на дигоксин е најмалку 6 часа по ингестијата. Обемот на дистрибуција е голем, а ентерохепаталната циркулација е мала, па методите за подобрување на елиминацијата клинички се неефикасни. Овие својства ефикасно го прават полуживотот на елиминација приближно од 36 до 48 часа (38,39). Поголемиот дел од дигоксин се

елиминира како матично соединение во урината. Како резултат на тоа, намалувањето на бубрежната функција често доведува до акутна на хронична токсичност на дигоксин кај гериајатрискиот пациент. Клиничарот мора да има предвид дека овие фармакокинетички податоци се од контролирани клинички ситуации. Вистинските токсикокинетички податоци тешко се прогнозираат кај пациенти со предозирање со дигоксин, заради неточности во врска со времето и количината на дозата, коморбидитети, интеракции со лекови и непредвидливи варијабли во човечкиот метаболизам на дигоксин.

## Претставување на знаци и симптоми

Пациентите може да бидат асимптоматски од неколку минути до неколку часа по ингестија на дигоксин. Гастроинтестиналните симптоми се чести, и пациентите имаат гадење и повраќање. Пациентите можат да се жалат на промени во видот, особено хроматопија и ксантопсија. Неколку благи конфузии, слабости и вртоглавица, исто така, може да се појават од директен ефект на дигоксинот. Срцевите ефекти обично се претставени со симптоми како што се палпитации, болка во градите, вртоглавица и диспнеа. Срцевите знаци при акутна токсичност се мешавина од брадидисритмии, тахидисритмии со спроводна блокада и хипотензија. Срцевата спроводливост може да биде нарушена каде било по патеката од синусниот јазол до AV јазол Пуркиниевите влакна. Најчесто пријавени дисритмии се наведени во (Табела3). Двосмерна вентрикуларна тахикардија се смета за патогномонична за токсичност на дигоксин. Пациентот со хронична токсичност на дигоксин е генерално постар и има неспецифични поплаки што ја прават дијагнозата предизвик. Манифестациите можат да бидат слични на оние на пациентите со акутна токсичност на дигоксин, но тие се разликуваат кај пациенти со повеќе невропсихијатриски поплаки, како што се делириум, збунетост, спсаност и халуцинации и поплаки за визуелно дејство. Вентрикуларните тахидиритмии се почести кај пациенти со хронична токсичност. Пациентот со акутна-на-хронична токсичност може да има клинички манифестации и на другите видови на токсичност. Општо, акутната на хронична токсичност е клинички повеќе како акутна токсичност на дигоксин.

**Табела 2. Фармакокинетика на дигоксин**

<b>Почеток на дејство</b>	преку уста 1.5- 6 часа интравенски 5- 30 мин
<b>Максимален ефект</b>	преку уста 4- 6 часа интравенски 1.5- 3 мин
Интестинална абсорпција(%)	40-90 Средно 75
Метаболизам	Мала количина бактерии во црниот дроб и цревата
Врзување со протеини	25%

## ВО ПЛАЗМА

Патишта на елиминација      Бубрежни: 50-80% непроменети  
Хепатични: лимитиран мртаболизам  
Ентерохепатична циркулација: 75%

Полуживт на елиминација      Новороденчиња:  
Прерано: 61 – 170 часа  
До крај на термин: 35-40 часа  
Доенчиња: 18-25 часа  
Деца: 30 часа  
Возрасни: 38-48 часа  
Анефрични пациенти > 4.5 дена

Податоци од Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. Acad Emerg Med 2009;16:815-24; And Wax PM, Erdman AR, Chyka PA, et al. Beta-blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila) 2005;43:131-46.

## Совети

### Токсичност на дигоксин

- Ако пациентот има опасна по живот, токсичност на дигоксин, приоритет е третманот со дигоксин специфични фаб фрагменти
- Акутна врз хронична и акутна токсичност на дигоксин ги имаат истите манифестации, но акутните и хроничните токсичности на дигоксин имаат изразени симптоми, дисритмии и лабораториски наоди
- Концентрацијата на серумскиот дигоксин може да биде само малку покачена, или нормална, при хронична токсичност на дигоксин
- Токсичноста на дигоксин може да се манифестира како скоро секоја дисритмија
- Рамнотежата на концентрација на серумскиот дигоксин се јавува 6 часа по ингестијата, а е неточна по администрирање на фаб фрагменти специфични за дигоксин
- Повторувањето на токсичноста е обично поврзано недоволна доза на фаб- фрагменти специфични за дигоксин
- Индикациите и третманот на токсичност на дигоксин и пратечка ренална инсуфициенција, се исти

- Ниту еден метод за подобрување на елиминацијата, вклучително и хемодијализа, не е ефикасен.

### Табела 3. Дизритмии поврзани со токсичност на дигоксин

- Атријална фибрилација
- Атријален флатер
- Двосмерна вентрикуларна тахикардија
- Доцнење по деполаризација
- Бигеминија
- Атријална тахикардија со атриовентрикуларен блок
- Прематурна вентрикуларна тахикардија
- Вентрикуларна тахикардија.
- Вентрикуларна фибрилација
- Јункционална тахикардија
- Синус арест
- Синус брадикардија

### ПРИОРИТЕТНИ АКЦИИ

#### Третман на токсичност на дигоксин:

- Поддршка на дишни патишта, дишење и циркулација е првиот критичен чекор
- Гастрична деконтаминација критична кај пациент со хемодинамска нестабилност
- Брза проценка на ниво на калиум и магнезиум во серумот
- Специфичните за дигоксин Фаб фрагментите се дефинитивен лек за сите клинички манифестации на токсичност на дигоксин
- Дозирање на дигоксин специфични фаб фрагменти може да биде (1) емпириско (5-10 ампули) кај хемодинамски нестабилен пациент,(2) пресметано според количината на

дигоксин врзан со 1 шишенце, или(3) пресметано од концентрацијата на серумски дигоксин.

- Намалете ја јачината на кардиоверзијата кај пациенти со токсичност на дигоксин
- Користете мал број ампули(1-2) за лекување на пациенти со хронична токсичност на дигоксин

## ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА И МЕДИЦИНСКА ОДЛУКА

Пред да се разгледа токсичноста на дигоксин, прво мора да се дефинираат различните видови токсичност на дигоксин. Тие се како што следува:

*Акутна токсичност на дигоксин:* Пациент кој е без искуство за лекот е изложен на единечно акутно голтање.

*Акутна-на-хронична токсичност на дигоксин:* Концентрацијата на серумскиот дигоксин се зголемува заради бубрежна инсуфициенција или ненамерно или намерно зголемување на дозата. Клиничките презентации за оваа и акутната токсичност се слични, така што третманот е сличен.

*Хронична токсичност на дигоксин:* Пациент има клинички знаци на токсичност на дигоксин со благо покачена или терапевтска концентрација на дигоксин во серумот.

Диференцијалната дијагноза вклучува и други кардиоваскуларни лекови (**Табела.1**), акутна бубрежна инсуфициенција, хиперкалцемија, хиперкалемија и хипокалемија, хипернатремија и хипонатремија и хипомагнезимија. ЕКГ и постојан срцев мониторинг се клучни почетни чекори при утврдување на кардиоваскуларна нестабилност кај пациент со токсичност на дигоксин. Овие тестови го предупредуваат лекарот за дисритмии за кои е потребен третман со фрагменти специфични за дигоксин и супортивна нега. Радиографија на градите покажува било какви докази за срцева слабост поврзани со предозирање со дигоксин.

Лабораториските тестови треба да се извршат експедитивно кај секое предозирање со дигоксин, со фокус на серумската концентрација на калиум, магнезиум и дигоксин. Брзата проценка на концентрацијата на калиум во серумот помага да се утврди сериозноста на токсичноста. При акутно труење со дигоксин, серумската калиумска вредност е покачена. Доколку оваа вредност е 5 mEq / L или поголема, треба да се земе во предвид терапијата со дигоксин специфичен Фаб фрагмент (40). Кај хронична токсичност на дигоксин, концентрацијата на калиум во серумот е често мала, обично заради истовремена ингестија на диуретик. Хипокалемијата, всушност, ја влошува инхибицијата на пумпата Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> АТР-ase. Очигледно, проценка на концентрацијата на серумскиот дигоксин е неопходна.

Терапевтскиот опсег е 0,5 до 2,0 ng / mL. Концентрацијата на серум во стабилна состојба е најточна 6 часа по ингестијата. Серумска концентрација на дигоксин од 10 ng / ml во стабилна состојба или 15 ng / mL во секое време е општо прифатена како индикација за терапија за Фаб фрагмент специфичен за дигоксин. Концентрацијата на серумски дигоксин измерена во крвта собрана по администрација на фрагменти специфични за дигоксин, не е клинички корисна и не е точна. Анализата често го мери антидот, лекот и комбинацијата на овие два, и ги интерпретира едниот или сите, како концентрација на серум дигоксин; резултатот може да биде повисок од, понизок од, или во рамките на терапевтскиот опсег за серумски дигоксин.(41,42). Скринингот за придружна хипомагнезимија е важен затоа што оваа состојба може да доведе до рефрактерна хипокалемија, блокада на канали на калциум внатре и местата за меѓуклеточно врзување, блокада на екстрацелуларна движење на калиум, намалување на раздрозливост на миокардот и продолжен

интервал на QT. Хипомагнезимијата го зголемува миокардниот внес на дигоксин и ја влошува дисфункцијата на пумпата Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP-ase (4).

## ТРЕТМАН

Разумен пристап е да се размисли за активен јаглен за да се минимизира цревната апсорпција кај лице примено до 1 час од предозирање со дигоксин. Гастроинтестинална деконтаминација може да биде ограничена поради емеза предизвикана од дигоксин. Иригација со течности исто така не е индицирана заради брза апсорпција на дигоксин и достапност на други, попрактични опции.

Успешната употреба на Фаб фрагменти специфични за дигоксин, за третман на интоксикацијата со дигоксин за прв пат е опишано во 1976 година (44). Од тоа време, повеќе студии демонстрираат негова безбедност и ефикасност(45,46). Најдобар противотров за администрација кај токсичност на дигоксин е Фаб фрагменти специфични на дигоксин, без разлика дали е за хипотензија, дисритмии, серумска концентрација на дигоксин, или хиперкалемија.

Две комерцијални формулации дигоксин специфични фаб-фрагменти се достапни, Digibind и DigiFab. Литература за двата производи предупредуваат против анафилакса и администрација на агенси на лица со алергии на папаин, химопапаин или папаја. Други несакани дејства поврзани со администрација на дигоксин специфични фаб фрагменти се јавуваат од отстранување на терапевтска придобивка на дигоксинот - на пример, повторување на конгестивна срцева слабост(46) или атријална фибрилација со брз одговор на вентрикуларна форма

### Табела 4. Индикации за администрација на дигоксин специфични Фаб -фрагменти

#### Возрасни:

- Внесување на 10 mg дигоксин
- Серумска концентрација на дигоксин од 15ng/ml во секое време
- Серумска концентрација на дигоксин од 10ng/ml по 6 часа од ингестија
- Вредност на серумски Калиум >5mEq/l
- Животозагрозувачка дисритмија
- Хемодинамска нестабилност

#### Деца:

- Внесување на 4 mg, или 0.3 mg/kg дигоксин
- Постоечка срцева болест
- Вредност на серумски калиум >5mEq/l
- Концентрација на серумски дигоксин >5 ng/ml

- Животозагрозувачка дисритмија
- Хемодинамска нестабилност

По акутна ингестија на дигоксин, емпириски болус на 5 до 10 ампули ( 10 до 20 ампули) на Фаб, специфични за дигоксин фрагменти се индицирани кај пациент со токсичност. опасна по живот . Кога клиничката состојба дозволува утврдување на серумска концентрација на дигоксин, едноставна пресметка на дозирање е како што следи:

Серумска концентрација (ng/ml) X

Тежина на пациент(kg)

ДОЗА= -----

100

Атропинот може да биде ефикасен во лекувањето на симптоматска брадикардија рано при акутна токсичност на дигоксин, бидејќи го зголемува вагалниот тонус. Третманот на брадикардија со атропин подоцна во акутна или кај хронична токсичност на дигоксин е често неуспешен затоа што брадикардија можеби не е поврзана со вагинален тонус, туку со други токсични ефекти на дигоксин. Крајниот третман на симптоматска брадикардија е администрација на фаб- фрагменти специфични за дигоксин.

Одличен преглед на литературата на оваа тема утврди дека стапката и количината на администриран калциум веројатно се повеќе придонесува за дисритмии или камено срце. Рецензентите разумно заклучиле дека доколку пациентот има знаци на токсична хиперкалемија, како што се губење на Р бранови, остро-врвни Т бранови или проширен комплекс QRS, треба да се преземе третман со калциум. Ако пациентот има манифестации на токсичност на дигоксин, како што се ектопични отчукувања или вентрикуларна тахикардија, тогаш фрагментите Фаб - специфични за дигоксин треба да бидат третман од прва линија (**Табела 4**). Овој ризик може да се минимизира уште повеќе со употреба на други методи за намалување на калиумот во серумот. Доколку пациентот е хемодинамички стабилен, администрацијата на фрагменти специфични за дигоксин треба да биде првиот избор за лекување на хиперкалемија и сите други компоненти на токсичноста на дигоксин.

За третман на симптоматска брадикардија се користени транкутан пејсинг и трансвенозен пејсинг, но трансвенозен пејсинг треба да се употреби внимателно. Една студија објави повисока стапка на морталитет кај пациенти кои примаат трансвенозен пејсинг поради дисритмии.(50). Покрај тоа, јатрогени компликации (36%) се забележани кај пациенти кои примаат трансвенозен пејсинг.

Третманот на хипотензија треба да вклучува и зголемување на преоптовареноста со интравенски течности и фармацевтски агенси кои имаат инотропни и вазопресорни својства, како што е норепинефрин. Малку е познато за ефикасноста на другите антидоти, како што е глукагонот, за лекување на хипотензија или брадикардија. Хипомагnezимијата треба да се третира на стандарден начин, со 2 g на интравенски магнезиум дадени во текот на 20 минути.

## ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА И МЕДИЦИНА ОДЛУКА

### ДИСПОЗИЦИЈА

Доколку пациентот е асимптоматски и нема клинички наоди за акутна токсичност на дигоксин, со концентрација на серум дигоксин на 6 часа во терапевтски опсег, лекарот е веројатно сигурен овој пациент медицински да го преквалификува дека нема токсичност на дигоксин. Се разбира, оваа одлука зависи од сигурна историја. Период за наблудување од 6 часа е соодветен, бидејќи последниот врвен ефект од орален дигоксин е 6 часа, а оној од интравенски дигоксин е 3 часа. Клиничките ефекти треба да се појават пред ова време.

Сите симптоматски пациенти кои се со клинички докази за акутна или хронична токсичност на дигоксин треба да се на кардијален мониторинг. Симптоматски пациент кој има опасност по живот со знаци на токсичност и е третиран со дигоксин-специфичнажи Фрагментите од Fab треба да биде примен во единицата за интензивна нега.

### REFERENCES

1. Bronstein AC, Spyker DS, Cantelina LR, et al. 2009 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Center Database (NPDS): 27<sup>th</sup> annual report. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:979-1178.
2. Shepherd G, Klein-Schwartz W. High-dose insulin therapy for calcium-channel blocker overdose. *Ann Pharmacother* 2005;39:923-30.
3. Olson KR, Erdman AR, Woolf AD, et al. Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:797-822.
4. Levine M, Boyer EW, Pozner CN, et al. Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil. *Crit Care Med* 2007;35:2071-5.
5. Position paper: whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:843-54.
6. Wax PM. Intestinal infarction due to nifedipine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:725-8.
7. Sporer KA, Manning JJ. Massive ingestion of sustained-release verapamil with a concretion and bowel infarction. *Ann Emerg Med* 1993;22:603-5.
8. Fauville JP, Hantson P, Honore P, et al. Severe diltiazem poisoning with intestinal pseudo-obstruction: case report and toxicological data. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:273-7.
9. Cumpston KL, Aks SE, Sigg T, Pallasch E. Whole-bowel irrigation and the hemodynamically unstable calcium channel blocker overdose: primum non nocere. *J Emerg Med* 2010;38:171-4.
10. DeBacker D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:799-89.



11. Leone M, Charvet A, Boyle WA. Terlipressin: a new therapeutic for calcium channel blocker overdose. *J Crit Care* 2005;20:114-5.
12. Sztajnkrzyca MD, Bond GR, Johnson SB, Weaver AL. Use of vasopressin in a canine model of severe verapamil poisoning: a preliminary descriptive study. *Acad Emerg Med* 2004;11:1253-61.
13. Yuan TH, Kerns 2nd WP, Tomaszewski CA, et al. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37:463-74.
14. Lheureux PE, Zahir S, Gris M, et al. Bench-to-bedside review: hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Crit Care* 2006;10:212.
15. Levine MD, Boyer E. Hyperinsulinemia-euglycemia therapy: a useful tool in treating calcium channel blocker poisoning. *Crit Care* 2006;10:149.
16. Ortiz-Munoz L, Rodriguez-Ospina LF, Figueroa-Gonzalez M. Hyperinsulinemic-euglycemic therapy for intoxication with calcium channel blockers. *Bol Asoc Med P R* 2005;97:182-9.
17. Megarbane B, Karyo S, Baud FJ. The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and beta-blocker poisoning. *Toxicol Rev* 2004;23:215-22.
18. Boyer EW, Duic PA, Evans A. Hyperinsulinemia/euglycemia therapy for calcium channel blocker poisoning. *Pediatr Emerg Care* Feb 2002;18:36-7.
19. Smith S. Drugs and pharmaceuticals: management of intoxication and antidotes. In: Luch A, editor. *Molecular, clinical and environmental toxicology. Vol 2: Clinical toxicology.* Basel: Birkhauser; 2010. p. 433-4.
20. Holger JS, Engebretsen KM, Marini JJ. High dose insulin in toxic cardiogenic shock. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:303-7.
21. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
22. Kline JA, Leonova E, Raymond RM. Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine. *Crit Care Med* 1995;23:1251-63.
23. Kline JA, Leonova E, Williams TC, et al. Myocardial metabolism during graded intraportal verapamil infusion in awake dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27:719-26.
24. Kline JA, Raymond RM, Schroeder JD, Watts JA. The diabetogenic effects of acute verapamil poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;145:357-62.
25. Kline JA, Tomaszewski CA, Schroeder JD, Raymond RM. Insulin is a superior antidote for cardiovascular toxicity induced by verapamil in the anesthetized canine. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;267:744-50.
26. Cumpston KL, Mycyk M, Pallasch E, et al. Failure of hyperinsulinemia/euglycemia therapy in a severe diltiazem overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2002;40:618.
27. Greene SK, Gawarammana I, Wood DM, et al. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2007;33:2019-1024.
28. Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2009;16:815-24.
29. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009;80:591-3.

30. Osterhoudt KC, Henretig FM. How much confidence that calcium channel blockers are safe? *Vet Hum Toxicol* 1998;40:239.
31. Belson MG, Gorman SE, Sullivan K, Geller RJ. Calcium channel blocker ingestions in children. *Am J Emerg Med* 2000;18:581-6.
32. Wax PM, Erdman AR, Chyka PA, et al. Beta-blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:131-46.
33. Neuvonen PJ, Elonen E, Vuorenmaa T, Laakso M. Prolonged Q-T interval and severe tachyarrhythmias, common features of sotalolol intoxication. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:85-9.
34. Boyd R, Ghosh A. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Glucagon for the treatment of symptomatic beta blocker overdose. *Emerg Med J* 2003;20:266-7.
35. Holger JS, Engebretsen KM, Obetz CL, et al. A comparison of vasopressin and glucagon in beta-blocker induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:45-51.
36. Kerns 2nd W, Schroeder D, Williams C, et al. Insulin improves survival in a canine model of acute beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 1997;29:748-57.
37. Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, et al. Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:227-9.
38. Leikin JB, Paloucek F. Digoxin. In: Leikin and Paloucek's poisoning and toxicology handbook. 3rd ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp; 2002.
39. Hack JB, Levin N. Cardioactive steroids. In: Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N, et al, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
40. Bismuth C, Gaultier M, Conso F, Efthymiou ML. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol* 1973;6:153-62.
41. Ujhelyi MR, Robert S. Pharmacokinetic aspects of digoxin-specific Fab therapy in the management of digitalis toxicity. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:483-93.
42. Wenger TL, Butler Jr VP, Haber E, Smith TW. Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with digoxin-specific antibody fragments. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(suppl A):118A-23A.
43. French JH, Thomas RG, Siskind AP, et al. Magnesium therapy in massive digoxin intoxication. *Ann Emerg Med* 1984;13:562-6.
44. Smith TW, Haber E, Yeatman L, Butler Jr VP. Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies. *N Engl J Med* 1976;294:797-800.
45. Antman EM, Wenger TL, Butler Jr VP, et al. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: final report of a multicenter study. *Circulation* 1990;81:1744-52.
46. Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, et al. Digoxin immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:590-8.
47. Mehta RN, Mehta NJ, Gulati A. Late rebound digoxin toxicity after digoxin-specific antibody Fab fragments therapy in anuric patient. *J Emerg Med* 2002;22:203-6.
48. Mycyk MB, Bryant SM, Cumpston KL. Late rebound digoxin toxicity after digoxin-specific antibody Fab fragments therapy in anuric patient. *J Emerg Med* 2003;24:91.
49. Mauskopf JA, Wenger TL. Cost-effectiveness analysis of the use of digoxin immune Fab (ovine) for treatment of digoxin toxicity. *Am J Cardiol* 1991;68:1709-14.

50. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, Vicaut E. Acute digitalis intoxication: is pacing still appropriate? *Clin Toxicol* 1993;31:261-73.
51. Chen JY, Liu PY, Chen JH, Lin LJ. Safety of transvenous temporary cardiac pacing in patients with accidental digoxin overdose and symptomatic bradycardia. *Cardiology* 2004;102:152-5.
52. Bower JO, Mengle H. The additive effect of calcium and digitalis. *JAMA* 1936;106:1151-3.
53. Gold H, Edwards D. The effects of ouabain on heart in the presence of hypercalcemia. *Am Heart J* 1927;3:45-50.
54. Smith PK, Winkler A, Hoff HE. L calcium and digitalis synergism: the toxicity of calcium salts injected intravenously into digitalized animals. *Arch Intern Med* 1939;64:322-8.
55. Van Deusen SK, Birkhahn RH, Gaeta TJ. Treatment of hyperkalemia in a patient with unrecognized digitalis toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:373-6.
56. Hack JB, Woody JH, Lewis DE, et al. The effect of calcium chloride in treating hyperkalemia due to acute digoxin toxicity in a porcine model. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:337-42.
57. Levine M, Nikkanen H, Pallin DJ. Intravenous calcium administration in digoxin toxic patients. *Ann Emerg Med* 2007;50:S27.
58. Erickson CP, Olson KR. Case files of the Medical Toxicology Fellowship of the California Poison Control System-San Francis

