

TESTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Apsinuodijimas beta adrenerginių receptorių blokatoriais

Dagmara Reingardienė

Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinika

Raktažodžiai: beta adrenerginių receptorių blokatoriai, perdozavimas, apsinuodijimas.

Santrauka. Beta adrenerginius receptorius blokuojantys vaistai vartojami hipertenzijai, krūtinės anginai, miokardo infarktui, širdies aritmijoms, kardiomiopatijai, migreniniams galvos skausmams ir glaukomai gydyti. Beta adrenerginius receptorius blokuojantys preparatai blokuoja β_1 ar β_2 , arba visus šiuos adrenerginius receptorius. Beta adrenerginių receptorių blokatorių perdozavimas gali sukelti sunkią būklę, netgi mirtį. Apžvalginame straipsnyje aptariamos beta adrenerginius receptorius blokuojančių vaistų savybės, pateikiamos šių vaistų dozės, galinčios sąlygoti toksiškumą, ir dozės, kurias pavartojus būtina neatidėliotina medicininė pagalba. Išanalizuota apsinuodijimo klinika (poveikis širdžiai, plaučiams, neurologinė simptomatika ir kt.), diagnostika ir gydymas (vaistų pašalinimas iš virškinamojo trakto, atropino, fosfodiesterazės inhibitorių, gliukagono, insulino vartojimas, indikacijos elektrinei širdies stimuliacijai, ekstrakorporinėms detoksikacinėms procedūroms ir kt.). Aptarta ir beta adrenerginius receptorius blokuojančių vaistų perdozavimo klinikinė eiga bei prognozė.

Beta adrenerginių receptorių blokatoriai (BARB) vartojami hipertenzijai, krūtinės anginai, miokardo infarktui, aritmijoms, migreniniams galvos skausmams, tirotoksikozei bei glaukomai vietiškai gydyti (1–3).

Epidemiologija. Apsinuodijimų BARB daugėja nuolat dėl didėjančio šių vaistų vartojimo (1, 4). 2003 m. JAV daugiau kaip iš 2,3 mln. apsinuodijimų atvejų vaistai nuo širdies ir kraujagyslių ligų, tarp jų BARB užėmė septintąją vietą suaugusiųjų grupėje (40896 atv.) ir penktąją vietą tarp mirčių nuo apsinuodijimo (1). 1999–2001 m. JAV užregistruota daugiau kaip 9500 BARB perdozavimo atvejų ir 26 mirtys nuo jo (4). 1985–1995 m. JAV tarp mirusiųjų nuo apsinuodijimo BARB vyravo jaunos moterys (63 proc.) ir asmenys iki 50 metų (92 proc.) (4). 1999 m. JAV tarp apsinuodijusiųjų BARB vaikai iki šešerių metų sudarė 27 proc. (4), 2003 m. – 25 proc. (3766 atv.) (2). Vaikų iki 13 metų, apsinuodijusių vaistais nuo širdies ir kraujagyslių ligų, dažnėja (5). 1985–1995 m. JAV dažniausiai (87 proc.) apsinuodijo propranololiu, atenololiu, metoprololiu (6). Šiems vaistams 2000–2002 m. JAV taip pat teko 84 proc. (2). *Taigi intoksikacija BARB gali atsirasti ne tik nuo per didelės šių vaistų dozės, bet ir nuo sąveikos su kitais vaistais* (7).

Farmakologija (1–4, 6–10). BARB yra labai įvai-

rūs ir heterogeniški preparatai (1 lentelė), mažinantys intralastelinio ciklinio adenozinmonofosfato (cAMP) gamybą. β_1 -adrenerginių receptorių blokada mažina širdies susitraukimų dažnį bei jėgą, blogina atrioventrikulinį laidumą, mažina renino sekreciją. Todėl BARB preparatai, turintys šių savybių, retina širdies veiklą, mažina arterinį kraujospūdį, slopina miokardo inotropinę funkciją, mažina deguonies poreikį miokarde. β_2 -adrenerginių receptorių blokada slopina glikogenolizę, gliukoneogenezę, kraujagyslių, bronchų ir virškinamojo trakto lygiųjų raumenų relaksaciją. Todėl šių savybių turintys BARB turi ir platesnę su širdimi nesusijusių šalutinių reiškinių įvairovę.

Kai kurie BARB (pvz., pindololis, oksprenololis, acebutololis) turi ir β -agonistinių savybių, tik daug silpnesnių nei katecholaminai. Tas vidinis jų simpatomimetinis aktyvumas yra kaip dalinė apsauga perdozavus šių BARB.

Dalis BARB (pvz., propranololis) turi membranas stabilizuojantį poveikį, kaip antiaritminių vaistų I klasę pagal Vaughan–Williams (panašus poveikis kaip chinidino). Todėl, perdozavus jų, gali pailgėti QRS trukmė, žymiai blogėti laidumas, dažnesnė traukulių tikimybė.

BARB tirpumas riebaluose nevienodas. Gerai

1 lentelė. Įvairių beta adrenerginių receptorių blokatorių farmakologinės savybės
(G. Shepherd, 2006; P. M. Wax ir bendraaut., 2005)

Vaistas	Adrenerginius receptorius blokuojantis aktyvumas	Tirpumas riebaluose	Vidinis simpatomimetinis aktyvumas	Membranas stabilizuojantis poveikis (natrio kanalų blokavimas)	Susirišimas su baltymais proc.	Maksimalios koncentracijos kraujyje susidarymas (val.)	Pusinis eliminacijos laikas T _{1/2} (val.)
Acebutololis	β_1	Mažas	Yra	Yra	25	2–4	2–4
Atenololis	β_1	Mažas	Ne	Ne	<5	2–4	5–8
Betaksololis	β_1	Mažas	Ne	Yra			
Bisoprololis	β_1	Mažas	Ne	Ne			
Karteololis	$\beta_1 \beta_2$	Mažas	Yra	Ne			
Karvedilolis	$\alpha_1 \beta_1 \beta_2$	Didelis	Ne	Ne	95–98	1–2	6–10
Esmololis	β_1	Mažas	Ne	Ne			
Labetalolis	$\alpha_1 \beta_1 \beta_2$	Vidutinis	Yra	Ne	50	1–2	8
Metoprololis	β_1	Vidutinis	Ne	Ne	10	1,5–2	3–4
Nadololis	$\beta_1 \beta_2$	Mažas	Ne	Ne	30	3–4	10–20
Oksprenololis	$\beta_1 \beta_2$	Didelis	Yra	Yra			
Penbutololis	$\beta_1 \beta_2$	Didelis	Yra	Ne			
Pindololis	$\beta_1 \beta_2$	Vidutinis	Yra	Ne	93		
Propranololis	$\beta_1 \beta_2$	Didelis	Ne	Yra	90	1–2	3–5
Sotalolis	$\beta_1 \beta_2$	Mažas	Ne	Ne	0	2–4	10–20
Timololis	$\beta_1 \beta_2$	Mažas iki vidutinio	Ne	Ne	<10	1–2	2–4

juose tirpstantys BARB (pvz., propranololis) turi didelį pasiskirstymo tūrį, gerai pereina kraujo ir smegenų barjerą, o perdozavimo atvejais gali sukelti nepageidaujamų poveikių centrinei nervų sistemai. Riebaluose tirpstantys BARB daugiausia metabolizuojami kepenyse, hemodializės, hemoperfuzijos metu jų pašalinti iš organizmo negalima. Priešingai, hidrofiliniai BARB mažiau pasiskirsto po organizmą, daugiausia išskiriami per inkstus nepakitę, lengviau pašalinami iš organizmo ekstrakorporinių procedūrų, pvz., hemoperfuzijos metu.

Vienas iš BARB preparatų sotalolis turi antiaritminių savybių, susijusių su III klasės vaistais pagal Vaughan–Williams (blokuojantys kalio išėjimo kanalus). Todėl, perdozavus jo, pailgėja QT intervalas, gali kilti gyvybei grėsmingos skilvelinės aritmijos.

Farmakokinetika. Atskirų BARB preparatų farmakokinetika kiek varijuoja (3, 4, 7, 11). Tačiau neprailginto veikimo formos geriamieji BARB virškinamajame trakte greitai absorbuojami ir pirmieji perdozavimo požymiai gali pasireikšti jau po 20 min., dažniausiai per 1–2 val., paprastai 6 val. laikotarpiu. Apsinuodijus sotaloliu ir prailginto veikimo BARB simptomų pasireiškimas gali sulėtėti iki 20 (12–24) val. Sušvirkštus BARB į veną, toksiškumas pasireiškia iškart. Pasiskirstymo tūris organizme įvairus: nuo 0,7 l/kg (sotalolis) iki 9,46 l/kg (labetalolis). Susirišimas su baltymais taip pat skirtingas: sotalolio – 0 proc.,

pindololio – 93 proc. Riebaluose tirpūs BARB kepenyse metabolizuojami citochromo P-450 2D6. Nors šis fermentas dėl didelio skaičiaus 2D6 fenotipų genetiškai polimorfinis, tačiau tai apsinuodijimo BARB klinicinei eigai įtakos neturi. BARB puskiekio eliminacija paprastai trumpa (2–12 val.), tačiau perdozavus ji gali pailgėti dėl pablogėjusios kraujotakos (dėl miokardo depresijos) inkstuose, kepenyse ar dėl didesnio kiekio aktyviųjų metabolitų susidarymo.

Ilgo veikimo BARB preparatų išsiskyrimas ilgesnis. Jų toksinis poveikis gali išlikti ilgiau kaip 72 val. Toksinis BARB poveikis gali pasireikšti net įsilašinus daugiau jų į akis. Vaistai akyse absorbuojami ir per nosies ašarų latakus, aplenkę kepenų barjerą, patenka į kraujotaką.

Klinika (1, 2, 4, 7–20). Būdingiausi apsinuodijimo požymiai – bradikardija ir hipotenzija. Tačiau klinika priklauso nuo daugelio specifinių veiksnių: amžiaus, genetikos (kai kurie žmonės toleruoja net 4 g/d dozę propranololio) (4), gretutinių ligų (širdies nepakankamumas, bronchų astma), kartu pavartotų kitų vaistų, skirtingo BARB farmakologinio poveikio (β_1 ir β_2 antagonistinis poveikis; saugesni mažai tirpūs riebaluose, neturintys membranas stabilizuojančio poveikio ir t. t.), BARB dozės. Tikslią toksinę BARB dozę konkrečiam pacientui sunku nustatyti (2 lentelė). Ji maždaug 2–3 kartus viršija rekomenduojamą dienos dozę (12). Įdomu tai, jog, perdozavus BARB, jie

2 lentelė. Geriamųjų beta adrenerginių receptorių blokatorių slenkstinės ir toksinės dozės
(G. Shepherd, 2006)

Vaistas ir ligonio amžius	Slenkstinė dozė, kurią pavartojęs pacientas turi būti hospitalizuojamas	Mažiausia aprašyta toksinė dozė
Acebutololio hidrochloridas suaugusieji vaikai	600 mg 12 mg/kg	4000 mg N
Atenolis suaugusieji vaikai	200 mg 2 mg/kg	500 mg 5,3 mg/kg
Karvedilolis suaugusieji vaikai	50 mg 0,5 mg/kg	1050 mg N
Labetalolio hidrochloridas suaugusieji vaikai	400 mg 20 mg/kg	6000 mg N
Metoprololio sukcinatas suaugusieji vaikai	400 mg 5 mg/kg	7500 mg N
Metoprololio tartratas suaugusieji vaikai	450 mg 2,5 mg/kg	7500 mg N
Nadololis suaugusieji vaikai	320 mg 2,5 mg/kg	N N
Propranololio hidrochloridas suaugusieji vaikai	240 mg 4–5 mg/kg	800 mg 5–12 mg/kg
Sotalolio hidrochloridas suaugusieji vaikai	160 mg 4 mg/kg	560 mg N
Timololio maleatas suaugusieji vaikai	30 mg Bet kokia dozė	N N

N – nėra aprašytų atvejų.

beveik praranda selektyvumą, o BARB, kurie yra β_1 -selektyvūs gali blokuoti ir β_2 receptorius, ir β_3 receptorius (β_3 mažai ištirti: jie veikia lipolizę, turi poveikio širdies inotropijai) ir sukelti bronchospazmą (9).

Galimi pokyčiai atskirose organizmo sistemose.

Širdies ir kraujagyslių sistema (2, 7, 8, 11–13, 18–20). Bradikardija, atrioventrikulinio laidumo sutrikimai, hipotenzija, kardiogeninis šokas, plaučių edema. Galima atrioventrikulinė disociacija, gelbstintis atrioventrikulinės jungties ritmas, intraventrikulinio laidumo sutrikimai.

Pindolis dėl simpatomimetinio poveikio gali sąlygoti ir hipertenziją. Sotalolis, ilgindamas QT inter-

valą, gali sukelti verpstinę skilvelių tachikardiją, netgi širdies sustojimą. Gyvybei grėsmingas skilvelinės aritmijos gali sąlygoti ir kitų BARB didžiulės toksinės dozės.

Kvėpavimo sistema (1, 6–8, 11, 13, 14, 18). Bronchospazmas retai pasitaiko, jis gali ištikti ligonius, sergančius bronchų astma. Dėl širdies ir kraujagyslių ar nervų sistemos pažeidimo gali išsivystyti hipoventiliacinis kvėpavimo nepakankamumas, kuris kelia aspiracijos grėsmę. Ligoniams, sergantiems sunkiu širdies pažeidimu, gali kilti ūminis respiracinis distreso sindromas.

Nervų sistema (1, 4, 7, 9, 14). Prislopinta sąmonė

ir kloniniai-toniniai traukuliai. Prislopinta sąmonė galima dėl dviejų priežasčių: 1) širdies nepakankamumas, hipotenzija sąlygoja sumažėjusią smegenų perfuziją; 2) lipofiliniai BARB, pvz., propranololis tiesiogiai veikia centrinę nervų sistemą.

Traukuliai galimi taip pat dėl: 1) smegenų hipoperfuzijos, hipoksemijos arba hipoglikemijos; 2) apsinuodijimo lipofiliniais BARB, kurie greitai pereina kraujo smegenų barjerą ir kaupiasi smegenyse. Traukuliai aprašyti apsinuodijus propranololiu, oksprenoliu ir net metoprololiu.

Kiti pokyčiai (1, 4, 7, 9, 14). Dėl hipoperfuzijos gali išsivystyti metabolinė acidozė, dėl inkstų hipoperfuzijos – ūminis inkstų nepakankamumas. Galima hipoglikemija (BARB slopina gliukoneogenezę, glikogenolizę; β_2 – stimuluoja insulino išsiskyrimą). Hipoglikemija dažniau kyla vaikams, ligoniams, vyresniems nei 65 metų, sergantiems cukriniu diabetu (nebūtinai), be to, dažniau nuo propranololio. Tarp visų apsinuodijusių ligonių, kuriems išsivystė hipoglikemija, BARB priežastis buvo 23 proc. jų (13–16).

Laboratorinė diagnostika. Dėl skirtingų BARB savybių jų kiekio kraujyje nustatymas nėra naudingas ir nerekomenduojamas (2, 7, 10, 14), tačiau galimas naudojant modifikuotą skystą chromatografiją (21).

Diferencinė diagnostika (7, 8, 12, 14, 15). *Bradikardiją* gali sukelti digoksinas, organiniai fosfatai, nedihidropiridinių klasės kalcio kanalų blokatoriai (diltiazemas, verapamilis), presinapsiniai α_2 -adrenerginių receptorių agonistai (klonidinas; imidazolino

derivatai), kai kurie antiaritminiai vaistai, elektrolitų sutrikimai. Sedaciniai hipnotikai ir opioidai taip pat gali nežymiai retinti širdies susitraukimų dažnį.

Hipotenziją gali sukelti nedihidropiridinių ir dihidropiridinių klasės (nifedipinas, amlodipinas), kalcio kanalų blokatoriai; α_1 -adrenerginių receptorių antagonistai (prazosinas, terazosinas, fenotiazinai); antiaritminiai, tricikliai antidepresantai. Sedaciniai hipnotikai ir opioidai taip pat gali nežymiai mažinti kraujospūdį.

Gydymas (1, 4, 7–15, 17, 19, 22–28). *Ikistacionarinio etapu* (2, 9, 14, 15) rekomenduojama nesukelti vėmimo, nes traukuliai, koma gali prasidėti staiga. Dėl aktyviosios anglies sugirdymo (tai labai svarbu, bet tai BARB absorbciją gali sulėtinti iki 99 proc.) negalima uždelsti ligonio transportavimo į ligoninę. Tuomet anglies ligoniui galima ir neduoti (2).

Netgi ligoniai, kuriems nėra aiškių simptomų, privalo būti hospitalizuojami, jei jie išgėrė didesnę nei leidžiama greitojo veikimo BARB dozę 6 val. laikotarpiu, prailginto veikimo – 8 val. laikotarpiu, sotalolį – 12 val. laikotarpiu (2).

Dėl galimų gyvybei grėsmingų komplikacijų ligoniui reikia transportuoti greitosios medicinos pagalbos automobiliu. Į intensyviosios terapijos skyrių rekomenduojama guldėti ligonius, kurie pavartojo gana didelę BARB dozę (3 lentelė).

Gydymas stacionare

- Jei pacientas BARB išgėrė 1 val. laikotarpiu, *plau-namas skrandis*.

3 lentelė. Rekomendacijos guldėti ligonius į intensyviosios terapijos skyrių priklausomai nuo suvartotos beta adrenerginių receptorių blokatorių dozės* (P. M. Wax ir kt., 2005)

Vaistas	Dozė suaugusiems	Dozė vaikams
Acebutololis	>600 mg	>12 mg/kg
Atenololis	>200 mg	>2 mg/kg
Karvedilolis	>50 mg	>0,5 mg/kg
Labetalolis	>400 mg	> 20mg/kg
Metoprololis	>450 mg (GV) >400 mg (PV)	>2,5 mg/kg (GV) >5 mg/kg (PV)
Nadololis	>320 mg	>2,5 mg/kg
Propranololis	>240 mg	>4 mg/kg (GV) >5 mg/kg (PV)
Sotalolis	>160 mg	>4 mg/kg
Timololis	>30 mg	Nėra saugios dozės

*Tai ligoniai, kuriems nėra perdozavimo simptomų, neserga sunkiomis gretutinėmis ligomis ir nevartoja kartu kalcio kanalus blokuojančių vaistų.

GV – greitojo veikimo; PV – prailginto veikimo.

- Jei pacientas BARB išgėrė 6 val. laikotarpiu, duodama *aktyviosios anglies* 1 g/kg. Jos galima duoti ir pagal išgerto vaisto kiekį, skrandžio talpą santykiu 10:1 (anglis : vaistai). Jei pacientas išgėrė prailginto veikimo BARB, tai aktyviosios anglies po 0,5 g/kg skiriama dar keletą kartų, kas 4 val. (1, 9, 13–15).
- Jei pacientas išgeria daug prailginto veikimo BARB ir jei yra žarnų peristaltika, *žarnynas valomas* su polietilenglikolio elektrolitiniu tirpalu (1–2 l/val. suaugusiems, 500 ml/val. vaikams), Tirpalas pilamas per nazogastrinį zondą iki bus švarios išmatos (tai paprastai įvyksta per 4–6 val.) (9, 14, 15).
- *Jei nustatoma hipotenzija*, tai boliusu į veną sušvirkščiama 10–20 ml/kg kristaloidinių tirpalų. Toliau skysčiai dozuojami (jei jų reikia) pagal centrinio veninio spaudimo dydį. Prireikus skiriama ir sintetinių koloidinių tirpalų (4, 9, 13, 15).
- *Gliukagonas*. Nustačius bradikardiją, hipotenziją, gliukagonas yra pirmojo pasirinkimo vaistas – BARB antidotas. Gliukagonas – hormonas, kurį sintetuoja ir sekretuoja kasos Langerhans'o salelių α_2 ląstelės. Vaistas gerina širdies kontraktilinę funkciją, didina širdies susitraukimų dažnį, nes didina intraląstelinę cAMP koncentraciją, kartu reguliuoja kalcio ir kitų jonų kanalus. Gliukagono 5–10 mg (vaikams – 50–150 μ g/kg) sušvirkščiama į veną per 1–2 min. Poveikis pasireiškia per 5 min. Po to skiriama vaisto infuzija į veną 2–5–10 mg/val. (vaikams – 50 μ g/kg/val.). Gliukagonas gali sukelti vėmimą, nes mažina apatinio stemplės sfinkterio tonusą, o neintubuotiems ligoniams ir ligoniams, kuriems skiriama raminamųjų vaistų, gali sąlygoti aspiraciją. Gliukagonui lašant, galima hiperglikemija. Nerekomenduojama skirti gliukagono pramoninio skiediklio, turinčio 0,2 proc. fenolio. Didesnės jo dozės gali sąlygoti metabolinę acidozę. Vaistą geriau skiesti su izotoniniu natrio chlorido tirpalu. Infuzijai vartojama gliukozės 5 proc. tirpalas (1, 4, 6–11, 13–15, 17, 18, 24, 26–28).
- *Fosfodiesterazės inhibitoriai* (milrinonas, enoksimonas) – gliukagono alternatyva. Jie, slopindami fosfodiesterazę III, slopina cAMP suardymą. Eksperimente bandytas ir aminofilinas, kaip didinantis cAMP kiekį (1, 4, 7, 9, 10, 15, 22, 28).
- *Didelės insulino dozės*, kartu lašinant gliukozę siekiant palaikyti euglikemiją. Teigiamas insulino inotropinis poveikis seniai nustatytas eksperimente ir žmonėms (1, 6–8, 10, 13, 15, 23, 28). Apsinuodijus BARB, miokardo ląstelių normalus metabolizmas tampa priklausomas nuo angliavandenių (BARB slopina lipolizę, glikogenolizę ir insulino išsiskyrimą). Insulino švirkščiama į veną 10 v/val., titruojant kas 1 val. net iki 1 v/kg/val. (pagal hemodinamiką). Gliukozės skiriama euglikemijai (>100 mg/dl – $>5,55$ mmol/l) palaikyti. Reikia stebėti cukraus bei kalio kiekius kraujyje. Šio metodo saugumui ir efektyvumui patvirtinti dar reikalingi tyrinėjimai (23).
- *Kalcio preparatai*, kaip didinantys intraceliulinio kalcio kiekį, veiksmingi esant hipotenzijai. Jų rekomenduojama skirti po gliukagono. Kalcio chlorido 10 proc. (CaCl_2) švirkščiama į veną 10 ml (1 g) (vaikams – 20 mg/kg); palaikomoji dozė 20–50 mg/kg/val. Jei CaCl_2 suvartojame daugiau kaip 3–4 g, reikia stebėti (hiperkalcemijai išvengti) kalcio kiekį kraujyje. Padidėjęs jonizuoto kalcio kiekis gali slopinti sąmonę, sukelti pykinimą, vėmimą. Jei vietoje CaCl_2 skiriama kalcio gliukonato, tai jo reikia maždaug tris kartus didesnių dozių, nes 10 ml CaCl_2 10 proc. turi 272 mg ar 13,6 mekv Ca^{2+} , o 10 ml kalcio gliukonato 10 proc. – tik 93 mg ar 4,6 mekv Ca^{2+} . CaCl_2 sušvirkštas į veną sukelia audinių nekrozę, todėl jį saugiau švirkšti per kateterį į centrinę veną, o vaikams saugiau skirti kalcio gliukonato (1, 6, 7, 13, 15).
- *Atropinas* 0,5–1–2 mg į veną (vaikams – 0,02 mg/kg; minimali dozė – 0,15 mg; maksimali – 1 mg). Atropiną galima skirti esant sinusinio ar atrioventrikulinio mazgų funkcijos depresijai. Vaistas, slopindamas *n. vagus* aktyvumą, gali padidinti širdies susitraukimų dažnį. Yra duomenų, kad, apsinuodijus BARB, atropinas dažnai neveiksmingas arba jo poveikis nepastovus (1, 7–9, 13, 15).
- *Vazopresiniai aminai* (dopaminas <5 ar >5 μ g/kg/min.; dobutaminas, epinefrinas, norepinefrinas) vartojami esant širdies nepakankamumui, hipotenzijai. Rekomenduojamas vazopresino bei neselektyvaus beta agonisto izopotereno infuzijos. Dėl šios grupės vaistų abejojama (1, 6, 7, 9–12, 14, 15, 17, 19, 24).
- Ištikus traukuliams, į veną švirkščiama *diazepamo*. Kilus grėsmingoms skilvelinėms aritmijoms, taikoma *defibriliacija*, skiriama *lidokaino*.
- *Natrio bikarbonato infuzija* tinka apsinuodijusiems propranololiu, nes jis blokuoja natrio kanalus širdyje. Jei apsinuodijusiems minėtų BARB užfiksuojamas QRS komplekso praplatėjimas (>100 ms), metabolinė acidozė ir hipotenzija, nepaisant gydymo, galima bandyti natrio bikarbonato infuziją palaikant arterinio kraujo pH 7,5–7,55 ribose. Kartu koreguojamas ir kalio kiekis kraujyje (19).
- *Detoksikacinės procedūros* (pvz., hemodializė, hemoperfuzija) gali būti skiriamos tik ligoniams, apsinuodijusiems BARB, kurių mažas pasiskirstymo tūris ir mažas rišlumas su baltymais (atenololis, nadololis, acebutololis), bet tą techniškai sunku atlikti dėl hipotenzijos (1, 4, 7, 8, 11, 14).
- *Kitos priemonės*. Jei vaistai neveiksmingi, prirai-

kus atliekama elektrinė širdies stimuliacija, intraaortinė kontrapulsacija, mechaninės širdies veiklą palaukančios priemonės ir kt. Deja, kartais ir jos gali būti neefektyvios (1, 6–8, 10, 13, 14, 15, 25).

Ligonį gydymo **trukmę** nulemia klinika. Ligonius, išgėrusius greitojo veikimo BARB, patariama stebėti mažiausiai 6 val. (juos pakanka stebėti intensyviosios terapijos skyriuje); išgėrusius prailginto veikimo BARB – 8 val. (neretai rekomenduojamos 24 val.); ligoniams išgėrus sotalolio – 12 val. (2). Pastarųjų dviejų grupių ligoniai intensyviosios terapijos skyriuje turi būti monitoruojami (1).

Prognozė. Apsinuodijusiųjų BARB blogesnę baigtį lemia vyresnis amžius, pagrindinė liga, ypač širdies, kartu pavartoti kiti vaistai (bradikardiją, aritmiją, hipotenziją sustiprina kartu pavartoti kalcio kanalų blokatoriai, širdį veikiantys glikozidai, įvairūs hipotenziniai vaistai, išgerti su BARB, sustiprina hipotenziją); didelis kiekis prailginto veikimo BARB (2, 4, 11, 14). Prognozę blogina ir kartu išgerti cikliniai antidepresantai, neuroleptikai (4).

Nepalankią prognozę dažnai nulemia pavartotų BARB tipas. Reali mirties rizika yra išgėrus BARB, turinčių membranas stabilizuojančio poveikio – tai propranololis (jei ligonis išgėrė >2 g) ir kiek rečiau – acebutololis (4, 6–9). Mirties grėsmę didina ir išgertas sotalolis (4). 1985–2002 m. JAV apsinuodijimų centruose nuo izoliuoto apsinuodijimo BARB mirė 41 ligonis (2).

Sunkiausi apsinuodijimai propranololiu ir kalcio kanalų blokatoriais: verapamilu, mažiau – diltiazemu (10, 28). Šie deriniai neretai sąlygoja sunkią, refrakterinę gydymui, būklę (28). Jiems tenka 65 proc. mirčių, kurias sukelia apsinuodijimai įvairiais vaistais nuo širdies ir kraujagyslių ligų (28).

1985–1995 m. JAV aprašyti 164 mirties atvejai, sukelti minėtų vaistų derinių (4).

Išvada

Beta adrenerginių receptorių antagonistai vieni iš dažniausiai vartojamų vaistų, ypač kardiologijoje, todėl būtina žinoti jų perdozavimo pasekmes ir gydymą.

β-adrenergic receptor blocker poisoning

Dagmara Reingardienė

Clinic of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: β-adrenergic receptor blockers; overdose; poisoning.

Summary. β-adrenergic receptor blocking drugs are used in the treatment of hypertension, angina, myocardial infarction, cardiac dysrhythmia, cardiomyopathy, migraine headache, thyrotoxicosis, and glaucoma. β-adrenergic receptor blocking agents are competitive antagonist at β₁, β₂, or both types of adrenergic receptors. Overdoses of β-adrenergic receptor blockers are uncommon, but are associated with significant morbidity and mortality. This review article discusses the properties of β-adrenergic receptor blockers, presents the doses of these drugs causing toxicity and doses, after ingestion of which, referral to an emergency department is recommended. Clinical presentation of overdose (the cardiovascular, neurologic manifestations, pulmonary and other complications), diagnosis, and treatment (gastrointestinal decontamination; the usage of atropine, phosphodiesterase inhibitors, glucagon, insulin; indications for cardiac pacing, extracorporeal procedures of drug removal, etc.) are analyzed. In addition, this article focuses on clinical course and prognosis of beta-blocker overdose.

Correspondence to D. Reingardienė, Clinic of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: minjan@sonex.lt

Literatūra

1. Holstege ChP, Dobmeier S. Cardiovascular challenges in toxicology. *Emerg Med Clin N Am* 2005;23:1195-217.
2. Wax PM, Erdman AR, Chyka PA, Keyes DC, Caravati EM, Booze L, et al. β-blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* 2005;43:131-46.
3. Frishman WH. β-adrenergic blockers. *Med Clin N Amer* 1988;72:37-81.
4. Roth B. Toxicity, beta-blocker. *Medicine Com Inc*; 2001. p. 1-19.
5. Martin TC, Brinkman W. The spectrum of accidental childhood poisoning in the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica* 2002;12:313-6.
6. Love JN, Howell JM, Litovitz TL, Klein-Schwartz W. Acute beta blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38: 275-81.
7. Brent J. β-receptor antagonists. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW. *Critical care toxicology. USA: Elsevier Mosby*; 2005. p. 403-12.

8. Megarbane B. Intoxication aiguë par les toxiques avec effet stabilisant de membrane. (Intoxication caused by drugs with membrane-stabilizing activity.) Encyclopedie Orphanet; 2003. p. 1-8. Available from: URL: <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr - ESM.pdf>.
9. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by β -adrenergic and calcium-channel blockers. Am J Health Syst Pharm 2006; 63:1828-35.
10. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. Toxicol Rev 2004;23:223-38.
11. Goldfrank LR, editor. Goldfrank's toxicologic emergencies. 6th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1998. p. 809-25.
12. Vallet B, Singer M. Clinical problems hypotension. An ESICM multidisciplinary distance learning programme for intensive care training. Brussels: Robert Clerebaut; 2006. p. 1-20.
13. Strom J, Zimmerman J. Major intoxication. An ESICM multidisciplinary distance learning programme for intensive care training. Brussels: Robert Clerebaut; 2005. p. 4-5, 24-26.
14. β -receptor blocking drugs. In: Dart RC, editor. The 5 minute toxicology consult. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, p. 260-1.
15. Marraffa JM, Stork ChM. Calcium channel blockers overdose and new treatment options. The NY State Poison Centers Toxicology 2004;9:3-7.
16. Lionte C, Sorodoc L, Laba V. Toxic-induced hypoglycemia in clinical practice. Rom J Intern Med 2004;42:447-55.
17. Cardona M, Montori E, Nogue S. Severe bisoprolol poisoning: the need for combination treatment. Rev Toxicol 2005;22:209-11.
18. Lu-Chiong T, Matthay RA. Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 2004; 25:95-104.
19. Love JN. Acebutolol overdose resulting in fatalities. J Emerg Med 2000;18:341-4.
20. Hilbert P, Zur Nilden K. Suicidal fatal beta-blocker intoxication. Anaesthesist 2004;53:826-9.
21. Delamoye M, Duverneuil C, Paraire F, de Mazancourt P, Alvarez JC. Simultaneous determination of thirteen beta-blockers and one metabolite by gradient high-performance liquid chromatography with photodiode-array UV detection. Forensic Sci Int 2004;20:23-31.
22. Sandroni C, Cavallaro F, Addario C, Ferro G, Gallizzi F, Antonelli M. Successful treatment with enoximone for severe poisoning with atenolol and verapamil: a case report. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48:790-2.
23. 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.
24. Holger JS, Engebretsen KM, Obetz CL, Kleven TL, Harris CR. A comparison of vasopressin and glucagon in beta-blocker induced toxicity. Clin Toxicol 2006;44:45-51.
25. Rygnestad T, Moen S, Wahba A, Lien S, Ingul CB, Schrader H, et al. Severe poisoning with sotalol and verapamil. Recovery after 4 h of normothermic CPR followed by extra corporeal heart lung assist. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49:1378-80.
26. O'Connor N, Greene S, Dargan P, Jones A. Glucagon use in beta blocker overdose. Emerg Med J 2005;22:391.
27. Lee J. Glucagon use in symptomatic beta blocker overdose. Emerg Med J 2003;20:266-7.
28. Ojetto V, Migneco A, Bononi F, de Lorenzo A, Gentiloni Silveri N. Calcium channel blockers, beta-blockers and digitalis poisoning: management in the emergency room. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2005;9:241-6.

Straipsnis gautas 2006 10 31, priimtas 2007 05 18

Received 31 October 2006, accepted 18 May 2007

Gydytojų dėmesiui

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>