

Pregledni prispevek/Review article

ZASTRUPITVE Z ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV

CALCIUM CHANNEL BLOCKER POISONING

*Miran Brvar¹, Hugon Možina², Martin Možina¹, Matjaž Bunc³*¹ Center za zastrupitve, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana² Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana³ Inštitut za patofiziologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, in Klinični oddelek za kardiologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2004-11-05, sprejeto 2005-02-21; ZDRAV VESTN 2005; 74: 239–43

Ključne besede: kalcijevi antagonisti; predoziranje; kalcij; glukagon; insulin

Izvleček – Izhodišča. Zaviralci kalcijevih kanalčkov zavirajo kalcijeve kanalčke tipa L v srčnomišičnih in žilnih gladkomišičnih celicah in preprečujejo vstop kalcija v celice. S tem znižujejo žilni tonus ter delujejo negativno inotropno, kronotropno in dromotropno. Zastrupljeni z zaviralci kalcijevih kanalčkov imajo zmanjšan minutni volumen srca, bradikardijo, preddvorno-prekatni blok, hipotenzijo in šok. Na zastrupitev s kalcijevimi kanalčki moramo pomisliti pri vseh bolnikih, ki so hipotenzivni in hkrati bradikardni.

Zaključki. Zdravljenje vključuje takojšnjo dekontaminacijo prebavil z izpiranjem želodca. Če pa so zaužili pripravke s počasnim sproščanjem, tudi izpiranje črevesja. Vsi bolniki morajo prejeti aktivno oglje. Specifično zdravljenje vključuje kalcij, glukagon in insulin, ki se je pokazal za posebno učinkovit antidot pri šokiranih bolnikih. Običajno je potrebno tudi podporno zdravljenje s simpatikomimetiki, ki pa ni vedno učinkovito. V primeru, da se bolnikovo stanje ne izboljša ob zdravljenju z zdravili, lahko uporabimo srčni spodbujevalnik, balonsko aortno črpalko in srčnožilni obvod.

Delovanje in presnova zaviralcev kalcijevih kanalčkov

Zaviralci kalcijevih kanalčkov zavirajo kalcijeve kanalčke tipa L v srčnomišičnih in žilnih gladkomišičnih celicah (1). Z njimi zdravimo povišan krvni tlak, motnje srčnega ritma, vazospastično angino pectoris, migreno, Raynaudov sindrom in subarahnoidalno krvavitev (1, 2). Delujejo negativno inotropno s slabenjem krčenja srčnomišičnih celic, negativno kronotropno z upočasnjevanjem srčnega spodbujevalca v sinusno-preddvornem vozlu in negativno dromotropno z zaviranjem prevajanja preko preddvornoprekatnega vozla (1). Zavrtje kalcijevih kanalčkov tipa L v gladkomišičnih celicah perifernih žil zmanjša njihov tonus, periferni žilni upor in povzroči padec krvnega tlaka (1).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov se hitro in skoraj popolnoma absorbirajo iz prebavil ter v nekaj urah dosežejo najvišjo koncentracijo v krvi (razpr. 1) (1). Presnavljanje zaviralcev kalcijevih kanalčkov poteka v jetrih. Njihov razpolovni čas v krvi

Key words: calcium antagonists; overdose; calcium; glucagon; insulin

Abstract – Background. Calcium channel blockers act at L-type calcium channels in cardiac and vascular smooth muscles by preventing calcium influx into cells with resultant decrease in vascular tone and cardiac inotropy, chronotropy and dromotropy. Poisoning with calcium channel blockers results in reduced cardiac output, bradycardia, atrioventricular block, hypotension and shock. The findings of hypotension and bradycardia should suggest poisoning with calcium channel blockers.

Conclusions. Treatment includes immediate gastric lavage and whole-bowel irrigation in case of ingestion of sustained-release products. All patients should receive an activated charcoal orally. Specific treatment includes calcium, glucagon and insulin, which proved especially useful in shocked patients. Supportive care including the use of catecholamines is not always effective. In the setting of failure of pharmacological therapy transvenous pacing, balloon pump and cardiopulmonary by-pass may be necessary.

je 3 do 48 ur (razpr. 1) in se ob zaužitju čezmernega odmerka podaljša zaradi nasičenja jetrnih encimov (1, 3–6). Presnova zaviralcev kalcijevih kanalčkov se upočasnjuje tudi pri jetrnih boleznih ali slabi prekrvritvi jeter (7–9).

V zadnjem času se vse pogostejše uporabljajo pripravki s počasnim sproščanjem zaviralcev kalcijevih kanalčkov, ki po priporočenem odmerku dosežejo najvišjo serumsko koncentracijo šele po 3 do 7 urah (1). Pri čezmernem odmerku teh pripravkov se lahko znaki zastrupitve pojavijo tudi z zakasnitvijo do 15 ur (10, 11).

Klinična slika zastrupitve z zaviralci kalcijevih kanalčkov

Klinična slika zastrupitve z zaviralci kalcijevih kanalčkov odseva želene terapevtske učinke zdravila, ki pa so bolj poudarjeni. Negativno inotropno, kronotropno in dromotropno delovanje zaviralcev kalcijevih kanalčkov vodi v zmanjševanje

Razpr. 1. Farmakokinetične lastnosti zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Table 1. Pharmacokinetics of calcium channel blockers.

Zdravilo	Volumen porazdelitve (l/kg)	Čas do največje serumske koncentracije po zaužitju (ure)	Razpolovni čas (ure)
Drug	Volume of distribution (l/kg)	Peak plasma concentration (hours)	Elimination half-life (hours)
Verapamil	4,0-8,6	1-3	3-7
Diltiazem	1,9-4,4	3,3-4,0	2,5-4,8
Amlodipin	12-20	6-12	31-46
Isradipin	2-6	1,5	3-13
Nifedipin	1,2-1,6	0,5	1,4-2,2
Nimodipin	1,1-2,5	< 1	0,8-1,4

minutnega volumna srca, bradikardijo, preddvorno-prekatni blok, hipotenzijo in šok (1). K hipotenziji prispeva tudi periferna vazodilatacija, posebno pri pripravkih z bolj izraženim učinkom na žile (1).

Znaki zastrupitve z zaviralci kalcijevih kanalčkov se pokažejo, razen na srcu in žilah, tudi na drugih organih in so posledica zavrtja njihovih kalcijevih kanalčkov ali pa le zmanjšane prekrvitve organov zaradi hipotenzije (1). Pri zastrupitvi z zaviralci kalcijevih kanalčkov lahko nastane pljučni edem, ki ne sovпада s stopnjo zavrtja delovanja srca (12-14) in je verjetno posledica prekapilarne vazodilatacije in zvečanega transkapilarnega hidrostatskega tlaka (15-17). Zastrupljeni z zaviralci kalcijevih kanalčkov so pogosto tudi zmedeni in nemirni ter imajo moteno zavest in epileptične krče (18). Epileptični krči so najverjetneje le posledica hipotenzije in slabše možganske prekrvitve (2, 19, 20). Delovanju zaviralcev kalcijevih kanalčkov pripisujejo tudi ileus in ishemijsko črevesje, vendar je tudi to lahko le posledica šoka (21-24).

Smrt zaradi zastrupitve z zaviralci kalcijevih kanalčkov je posledica poglobljanja šoka z zniževanjem krvnega tlaka in slabšanjem presnovne acidoze (1).

Na zastrupitev z zaviralci kalcijevih kanalčkov moramo pomisliti pri vseh bolnikih, ki so hipotenzivni in hkrati bradikardni, posebno če je v EKG viden sinusni zastoj ali AV blok in normalno širok kompleks QRS (25). Pri takšnih bolnikih moramo pomisliti tudi na zastrupitve z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in drugimi simpatikolitičnimi zdravili (25). Vse bolnike, ki imajo kakršne koli znake ali simptome zastrupitve z zaviralci kalcijevih kanalčkov, moramo zdraviti v enoti intenzivne medicine (2). Asimptomatske bolnike, ki so zaužili pripravke zaviralcev kalcijevih kanalčkov s takojšnjim sproščanjem in smo jim pravilno dekontaminirali prebavila ter imajo normalen EKG med 6- do 8-urnim opazovanjem, ni potrebno sprejeti v bolnišnico (2). Asimptomatske bolnike, ki so zaužili pripravke zaviralcev kalcijevih kanalčkov s počasnim sproščanjem, pa moramo opazovati in spremljati EKG vsaj 24 ur zaradi možnosti zakasnelega pojava znakov zastrupitve (2).

Zdravljenje zastrupitev z zaviralci kalcijevih kanalčkov

Dekontaminacija prebavil in pospešeno izločanje iz telesa

Vsem bolnikom, ki so se zastrupili ali pa le sumimo, da so se zastrupili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, moramo izprati

želodec in dati aktivno oglje. Priporočen prvi odmerek aktivnega oglja je 1g/kg telesne teže (2). Ponavljajoče odmerke aktivnega oglja, 20 g na 4 ure, damo simptomatskim bolnikom in vsem, ki so zaužili pripravke s počasnim sproščanjem (2).

Bolnikom, ki so zaužili pripravke s počasnim sproščanjem, tudi speremo črevesje z 1 do 2 litra raztopine polietilenglikola, ki jo damo preko nazogastrične sonde (6, 26, 27). Črevesja ne smemo izpirati bolnikom z ileusom in bolnikom, ki so že hemodinamsko nestabilni (1).

Hemodializa in hemoperfuzija nista učinkoviti metodi odstranjevanja zaviralcev kalcijevih kanalčkov iz telesa, ker se le ti vežejo na proteine in imajo prevelik porazdelitveni volumen (28-30).

Specifično zdravljenje z antidoti

Pri zdravljenju zastrupitev z zaviralci kalcijevih kanalčkov uporabljamo antidote kalcij, glukagon in insulin. Zdravljenje začnemo s kalcijem in nadaljujemo z glukagonom. Žal pa omenjena antidota nista vedno učinkovita. Za zelo učinkovit antidot pri zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov se je v zadnjem času pokazal insulin, vendar ga lahko uporabimo šele po zdravljenju s kalcijem in glukagonom ter podpornem zdravljenju, ker nima takojšnjega učinka.

Kalcij

Kalcij je s farmakološkega vidika najbolj logično zdravilo za zdravljenje zastrupitev z zaviralci kalcijevih kanalčkov (2). Mehanizem delovanja kalcija pri zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov sicer še ni pojasnjen, najverjetneje pa intravensko dodajanje kalcija poveča zunajcelično koncentracijo kalcija in s tem koncentracijski gradient, ki pospeši prehod kalcija v celico skozi še nezavrt kalcijeve kanalčke (2). Zdravljenje s kalcijem izboljša predvsem krčljivost srčne mišice, prevajanje po srčnem prevodnem sistemu in hipotenzijo (2, 12, 31-36). Začetni odmerek kalcija za odrasle je 10 do 20 ml 10-odstotnega kalcijevega klorida ali 30 do 60 ml 10-odstotnega kalcijevega glukonata. Zdravljenje nato nadaljujemo s ponavljajočimi se odmerki kalcija vsakih 15 minut (največ do štirikrat) ali z nepretrgano infuzijo 0,2 do 0,4 ml/kg/h 10-odstotnega kalcijevega klorida ali 0,6 do 1,2 ml/kg/h 10-odstotnega kalcijevega glukonata (2, 37, 38). Učinek kalcija je na žalost kratkotrajen in pri hudih zastrupitvah ni učinkovit (2, 5, 6, 29, 39, 40). Pri zdravljenju s ponavljajočimi se odmerki ali z nepretrgano infuzijo kalcija moramo spremljati serumske ravni kalcija zaradi nevarnosti hiperkalcemije (2). Spremljanje dobre QT ne zadostuje za ocenjevanje serumske ravni kalcija (41). Stranski učinki intravenskega zdravljenja s kalcijem so slabost, bruhanje, rdečica kože, zmedenost in angina pectoris (2). Prehitro intravensko dajanje kalcija lahko povzroči periferno vazodilatacijo in hipotenzijo, zato moramo intravenske odmerke kalcija dajati več minut (41).

Glukagon

Glukagon je splošno sprejet antidot pri zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov in ga lahko uporabimo takoj za kalcijem (1). Glukagon se veže na specifične glukagonske receptorje na površini srčnomišičnih celic in preko proteinov G pospeši delovanje adenilat-ciklaze, ki zviša znotrajcelično koncentracijo cAMP (42). Znotrajcelični cAMP nato sproži fosforilacijo kalcijevih kanalčkov tipa L in prehod kalcija v celico (43). Glukagon se z odcepitevijo končnega C dela pretvori v »miniglukagon«, ki neposredno vpliva na zalogo kalcija v sarkoplazemskem retikulumu celice (44). Posledica obeh navedenih učinkov glukagona je zvečana znotrajcelična aktivnost kalcija, kar med drugim izboljša krčljivost srčnomišičnih in gladkomišičnih celic.

Glukagon ima pri zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov predvsem inotropni in kronotropni učinek na srce (45, 46). Učinek glukagona se pokaže že v 1 do 3 minutah, največji učinek doseže po 5 do 7 minutah in traja 15 minut (47). Odmerjanje glukagona pri zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov še ni natančno določeno (2). Priporočen začetni intravenski odmerek glukagona je 2 do 5 mg, ki ga damo v 30 do 60 sekundah. V primeru, da po prvem odmerku ni izboljšanja, moramo po 5 minutah dati še 4 do 10 mg glukagona (2). Če se po odmerku glukagona bolnikovo stanje izboljša, nadaljujemo zdravljenje z infuzijo glukagona zaradi kratkega razpolovnega časa glukagona. Začetna hitrost infuzije je »odmerek glukagona, ki je povzročil izboljšanje« na uro (2). Stranski učinki zdravljenja z glukagonom so slabost, bruhanje, rdečica kože, ileus (1), hiperglikemija (48) in hipokaliemija (49).

Insulin

V zadnjem času se je uveljavilo uspešno zdravljenje zastrupitev z zaviralci kalcijevih kanalčkov z insulinom. Zaviralci kalcijevih kanalčkov namreč preusmerijo presnovo srčnomišičnih celic od običajne oksidacije prostih maščobnih kislin k oksidaciji glukoze (50–52). Ob tem zaviralci kalcijevih kanalčkov zavrejo tudi kalcijeve kanalčke tipa L na celicah beta trebušne slinavke in preprečijo nastajanje ter izločanje insulina, ki je nujno potreben za prehod glukoze v srčnomišične celice (1, 53); na neznan način tudi povečajo odpornost srčnomišičnih celic na insulin (54). Posledica opisanega delovanja zaviralcev kalcijevih kanalčkov je okrnjena presnova in krčenje srčne mišice.

Pri živalskih modelih zastrupitve z zaviralci kalcijevih kanalčkov je zdravljenje z insulinom in glukozo bolj izboljšalo preživetje, hemodinamske kazalce, krčljivost srčne mišice, tkivno prekrvitev, prevzem glukoze in laktata ter presnovo srčne mišice kot običajno zdravljenje s kalcijem, glukagonom in adrenalinom (51, 52, 55).

Pozitivno inotropno delovanje na srce je najizrazitejši hemodinamski učinek insulina pri zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov (56). Pri infuzijah visokih odmerkov insulina ($> 1 \text{ E/kg/h}$) je bil največji inotropni učinek insulina viden po 10 do 15 minutah, pri manjših odmerkih insulina pa po 45 do 60 minutah (52, 57). Takšna zakasnitev inotropnega učinka insulina je posledica časa, potrebnega za znotrajcelično signaliziranje in presnovno aktiviranje srčnomišičnih celic (58).

Zdravljenje z insulinom pri zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov začnemo, ko so hipotenzivni, bradikardni ali imajo moteno prevajanje po srcu kljub zdravljenju s kalcijem, glukagonom in simpatikomimetiki, npr. adrenalinom (59). Predhodni poskus zdravljenja s simpatikomimetiki je potreben predvsem zaradi kasnega učinka insulina.

Insulinsko zdravljenje začnemo z enkratnim hitrim intravenskim odmerkom (»bolusom«) 1 E insulina na kg telesne teže (1). Pred prvim odmerkom insulina vedno preverimo serumsko raven glukoze. V primeru, da je raven glukoze nižja od 12 mmol/L , damo bolniku intravenski odmerek 50 ml 50-odstotne glukoze (1).

Po prvem odmerku insulina nadaljujemo zdravljenje z infuzijo $0,5$ do $1,0 \text{ E}$ insulina/ kg/h (1). Ob tem redno spremljamo raven glukoze; prve 4 ure merimo raven glukoze vsakih 30 minut, nato vsako uro (56). Normalno serumsko raven glukoze vzdržujemo z infuzijo 10-odstotne glukoze (1). Hitrost glukozne infuzije sproti prilagajamo ravni glukoze in po potrebi damo bolniku še dodatni 50-mililitrski odmerek 50-odstotne glukoze.

Posledica zdravljenja z insulinom in glukozo je premik zunajceličnega kalija v celice in hipokaliemija (56). Premik kalija v celice povzroči hiperpolarizacijo celične membrane (60, 61), ki stabilizira celično membrano, deluje antiaritmčno (62) in

poveča pozitivno inotropno delovanje insulina s podaljšanjem platoja akcijskega potenciala prekatnih srčnomišičnih celic in posledično večjim prehodom kalija v srčnomišične celice (63). Kalij moramo pri zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov in zdravljenju z insulinom nadomeščati zato zelo previdno. Serumsko raven kalija preverjamo vsako uro (1) in če se le-ta zniža pod $2,5 \text{ mmol/L}$, damo bolniku 20 mEq kalijevega klorida intravensko (1, 56). Priporočena raven kalija pri zastrupitvi z zaviralci kalcijevih kanalčkov je med $2,8$ in $3,2 \text{ mmol/L}$ (56).

Trajanje zdravljenja z insulinom je odvisno od zaužitega odmerka, arterijskega tlaka in stopnje acidoze (56). Odmerek insulina lahko postopno znižamo, če ima bolnik že nekaj časa normalen tlak (56).

Nespecifično podporno zdravljenje

Ob dekontaminaciji prebavil in specifičnem zdravljenju z antidoti je pri zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov pomembno tudi nespecifično podporno zdravljenje, ki vključuje nadomeščanje tekočine, atropin, simpatikomimetike in mehanično podporo. Pri odločitvi o uporabi zdravil in mehaničnih sredstev si pomagamo s hemodinamskimi podatki, ki jih dobimo s pomočjo Swan-Ganzevega katetra in ultrazvokom srca (1).

Pri nadomeščanju tekočine moramo biti previdni zaradi nevarnosti nastanka pljučnega edema. Atropin uporabimo le v primeru simptomatske bradikardije (2). Priporočeni odmerek atropina je 1 mg , ki ga lahko ponovimo do trikrat (2). Pri zdravljenju zastrupitev z zaviralci kalcijevih kanalčkov so preizkusili vsa znana zdravila s pozitivnim inotropnim delovanjem, vendar za nobenega niso uspeli potrditi zanesljive učinkovitosti (2). Številna poročila o zastrupitvah z zaviralci kalcijevih kanalčkov so pokazala uspešnost ali neuspešnost različnih simpatikomimetikov, vključno z adrenalinom (64–67), noradrenalinom (20, 68, 67), dopaminom (31, 56, 64–67, 69), dobutaminom (39, 67, 69, 70) in izoproterenolom (64–67, 71, 70).

Simpatikomimetiki spodbujajo adrenergične receptorje beta, ki preko proteina Gs aktivirajo adenilat-ciklazo in povečajo nastajanja znotrajceličnega cAMP. Znotrajcelični cAMP nato spodbuja proteinsko kinazo A, ki fosforilira alfa 1 podenote različnih kalcijevih kanalčkov (72). Fosforilirani kalcijevi kanalčki ostanejo odprti daljši čas, hkrati pa se odprejo še dodatni »speči« kanalčki (12, 73, 74). Proteinska kinaza fosforilira tudi fosfolamban, kar izboljša sproščanje kalija s troponina po kontrakciji (2). Simpatikomimetiki spodbujajo tudi adrenergične receptorje alfa 1 v gladkomišičnih celicah perifernih žil in s tem povzročijo odprtje nezasedenih kalcijevih kanalčkov, povezanih z omenjenimi receptorji (74).

Pri zdravljenju zastrupitev z zaviralci kalcijevih kanalčkov lahko izbiramo med različnimi simpatikomimetiki: npr. dopaminom, dobutaminom, noradrenalinom in adrenalinom, na osnovi bolnikovega hemodinamskega stanja, kliničnega odgovora na uporabljene antidote in lastnih izkušenj s posameznimi simpatikomimetiki (1). Adrenalin je glede na farmakološke lastnosti najprimernejši začetni simpatikomimetik za zdravljenje hipotenzivnih zastrupljenцев z zaviralci kalcijevih kanalčkov (2). Adrenalin s spodbujanjem adrenergičnih receptorjev beta 1 izboljša krčljivost srčne mišice in s spodbujanjem adrenergičnih receptorjev alfa 1 zveča periferno žilno upornost (2). Priporočen začetni intravenski odmerek adrenalina je 1 mg , nato lahko nadaljujemo zdravljenje z infuzijo 2 do $10 \mu\text{g}$ adrenalina na minuto (41) ter odmerek postopno zvišujemo glede na klinično sliko. Opisani so primeri zdravljenja zastrupitev z zaviralci kalcijevih kanalčkov, pri katerih so bolniki prejeli celo $100 \mu\text{g}$ adrenalina na minuto (41).

Pri zastrupitvah, ki se jim kljub zdravljenju z zdravili stanje ne izboljša, lahko uporabimo srčni spodbujevalnik (1), balonsko aortno črpalko (2) in srčnožilni obvod (66, 75).

Učinkovitost srčnega spodbujevalnika pri zdravljenju bradikardij zaradi zastrupitev z zaviralci kalcijevih kanalčkov še ni bila dokazana. Zdravljenje s srčnim spodbujevalnikom je pogosto neučinkovito. Opisani so primeri, pri katerih je prišlo do porasta srčne frekvence brez ustreznega porasta krvnega tlaka (20, 76, 71, 77), in primeri popolne neodzivnosti srca na električno spodbujanje (78). Srčni spodbujevalnik zato uporabimo le pri bolnikih s simptomatsko bradikardijo, neodzivno na zdravlila (1).

Zaključki

Na zastrupitev s kalcijevimi kanalčki moramo pomisliti pri vseh bolnikih, ki so hipotenzivni in hkrati bradikardni. Zastrupljeni z zaviralci kalcijevih kanalčkov imajo tudi simptome slabše prekrvitve tkiv, kot so omotičnost, slabost in utrujenost. Zdravljenje vključuje takojšnjo dekontaminacijo prebavil z izpiranjem želodca in v primeru zaužitja pripravkov s počasnim sproščanjem tudi izpiranje črevesja. Vsi bolniki morajo prejeti aktivno oglje. Specifično zdravljenje vključuje kalcij, glukagon in insulin, ki se je pokazal za posebno učinkovit antidot pri šokiranih bolnikih. Običajno je potrebno tudi podporno zdravljenje s simpatikomimetiki, ki pa ni vedno učinkovito. V primeru, da bolnikovo stanje ne izboljša ob zdravljenju z zdravili, lahko uporabimo srčni spodbujevalnik, balonsko aortno črpalko in srčnožilni obvod. Vse zastrupitve moramo prijaviti z obrazcem Prijava zastrupitve.

Literatura

- Salhanick SD, Shannom MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Safety* 2003; 26: 65–79.
- DeRoos F. Calcium channel blockers. In: Goldfrank LR. Goldfrank's toxicologic emergencies. 7th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2002. p. 762–74.
- Buckley CD, Aronson JK. Prolonged half-life of verapamil in a case of overdose: implications for therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 680–3.
- Ferner RE, Odemuyiwa O, Field AB, Walker S, Volans GN, Bateman DN. Pharmacokinetics and toxic effects of diltiazem in massive overdose. *Hum Toxicol* 1989; 8: 497–9.
- Ferner RE, Monkman S, Riley J, Cholerton S, Idle JR, Bateman DN. Pharmacokinetics and toxic effects of nifedipine in massive overdose. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 309–11.
- Roberts D, Honcharik N, Sitar DS, Tenenbein M. Diltiazem overdose: pharmacokinetics of diltiazem and its metabolites and effect of multiple dose charcoal therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29: 45–52.
- Stajer D, Bervar M, Horvat M. Cardiogenic shock following a single therapeutic oral dose of verapamil. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 69–70.
- Somogyi A, Albrecht M, Kliems G, Schafer K, Eichelbaum M. Pharmacokinetics, bioavailability and ECG response of verapamil in patients with liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 51–60.
- Circock BG, Rietbrock N. Verapamil bioavailability and dosage in liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 240–1.
- Spiller HA, Meyers A, Ziemba T, Riley M. Delayed onset of cardiac arrhythmias from sustained-release verapamil. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 201.
- Ramoska EA, Spiller HA, Winter M, Borys D. A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses: toxicity and treatment. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 196–200.
- Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Overdose with calcium channel blockers. *BMJ* 1994; 308: 1639.
- Howarth DM, Dawson AH, Smith AJ, Buckley N, Whyte IM. Calcium channel blocking drug overdose: an Australian series. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13: 161–6.
- Leesar MA, Martyn R, Talley JD, Frumin H. Noncardiogenic pulmonary edema complicating massive verapamil overdose. *Chest* 1994; 105: 606–7.
- Humbert VH Jr, Munn NJ, Hawkins RF. Noncardiogenic pulmonary edema complicating massive diltiazem overdose. *Chest* 1991; 99: 258–9.
- Gustafsson D. Microvascular mechanisms involved in calcium antagonist edema formation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 Suppl 1: S121–31.
- Low RI, Takeda P, Mason DT, DeMaria AN. The effects of calcium channel blocking agents on cardiovascular function. *Am J Cardiol* 1982; 49: 547–53.
- Pearigen PD. Calcium channel blocker poisoning. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1020–30.
- Wells TG, Graham CJ, Moss MM, Kearns GL. Nifedipine poisoning in a child. *Pediatrics* 1990; 86: 91–4.
- Horowitz BZ, Rhee KJ. Massive verapamil ingestion: a report of two cases and a review of the literature. *Am J Emerg Med* 1989; 7: 624–31.
- Fauville JP, Hantson P, Honore P, Belpaire F, Rosseel MT, Mahieu P. Severe diltiazem poisoning with intestinal pseudo-obstruction: case report and toxicological data. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 273–7.
- Gutierrez H, Jorgensen M. Colonic ischemia after verapamil overdose. *Ann Intern Med* 1996; 124: 535.
- Sporer KA, Manning JJ. Massive ingestion of sustained-release verapamil with a concretion and bowel infarction. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 603–5.
- Wax PM. Intestinal infarction due to nifedipine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 725–8.
- Benowitz NL. Calcium antagonists. In: Olson KR. Poisoning and drug overdose. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2004. p. 144–7.
- Buckley N, Dawson AH, Howarth D, Whyte IM. Slow-release verapamil poisoning. Use of polyethylene glycol whole-bowel lavage and high-dose calcium. *Med J Aust* 1993; 158: 202–4.
- Tenenbein M. Whole bowel irrigation and activated charcoal. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 707–8.
- Ter Wee PM, Kremer Hovinga TK, Uges DR, Wee PM, Kremer Hovinga TK, Uges DR, van der Geest S. 4-aminopyridine and haemodialysis in the treatment of verapamil intoxication. *Hum Toxicol* 1985; 4: 327–9.
- Schiff H, Ziupa J, Schollmeyer P. Clinical features and management of nifedipine overdosage in a patient with renal insufficiency. *J Toxicol Clin Toxicol* 1984; 22: 387–95.
- Rosansky SJ. Verapamil toxicity—treatment with hemoperfusion. *Ann Intern Med* 1991; 114: 340–1.
- Erickson FC, Ling LJ, Grande GA, Anderson DL. Diltiazem overdose: case report and review. *J Emerg Med* 1991; 9: 357–66.
- Haddad LM. Resuscitation after nifedipine overdose exclusively with intravenous calcium chloride. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 602–3.
- Henry M, Kay MM, Viccellio P. Cardiogenic shock associated with calcium-channel and beta blockers: reversal with intravenous calcium chloride. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 334–6.
- Kuo MJ, Tseng YZ, Chen TF, Fong DE. Verapamil overdose and severe hypocalcemia. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30: 309–11.
- Lipman J, Jardine I, Roos C, Dreosti L. Intravenous calcium chloride as an antidote to verapamil-induced hypotension. *Intensive Care Med* 1982; 8: 55–7.
- Luscher TF, Noll G, Sturmer T, Huser B, Wenk M. Calcium gluconate in severe verapamil intoxication. *N Engl J Med* 1994; 330: 718–20.
- Kenny J. Treating overdose with calcium channel blockers. *BMJ* 1994; 308: 992–3.
- Pearigen PD, Benowitz NL. Poisoning due to calcium antagonists. Experience with verapamil, diltiazem and nifedipine. *Drug Saf* 1991; 6: 408–30.
- Crump BJ, Holt DW, Vale JA. Lack of response to intravenous calcium in severe verapamil poisoning. *Lancet* 1982; 2: 939–40.
- Enyeart JJ, Price WA, Hoffman DA, Woods L. Profound hyperglycemia and metabolic acidosis after verapamil overdose. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 1228–31.
- Viccellio P, Henry MC, Yuan J. Calcium channel blockers. In: Viccellio P. Emergency toxicology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 695–702.
- Levey GS, Fletcher MA, Klein I, Ruiz E, Schenk A. Characterization of 125I-glucagon binding in a solubilized preparation of cat myocardial adenylate cyclase. Further evidence for a dissociable receptor site. *J Biol Chem* 1974; 249: 2665–73.
- Mery PF, Brechler V, Pavoine C, Pecker F, Fischmeister R. Glucagon stimulates the cardiac Ca²⁺ current by activation of adenyl cyclase and inhibition of phosphodiesterase. *Nature* 1990; 345: 158–61.
- Sauvader A, Rohn T, Pecker F, Pavoine C. Synergistic actions of glucagon and miniglucagon on Ca²⁺ mobilization in cardiac cells. *Circ Res* 1996; 78: 102–9.
- Chernow B, Zaloga GP, Malcolm D, Willey SC, Clapper M, Holaday JW. Glucagon's chronotropic action is calcium dependent. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241: 833–7.
- Parmley WW. The role of glucagon in cardiac therapy. *N Engl J Med* 1971; 285: 801–2.
- Parmley WW, Glick G, Sonnenblick EH. Cardiovascular effects of glucagon in man. *N Engl J Med* 1968; 279: 12–7.
- Thomas SH, Stone CK, May WA. Exacerbation of verapamil-induced hyperglycemia with glucagon. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 27–9.
- Howland MW. Glucagon. In: Goldfrank LR. Goldfrank's toxicologic emergencies. 7th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2002. p. 826–8.
- Kline JA, Leonova E, Williams TC, Schroeder JD, Watts JA. Myocardial metabolism during graded intraportal verapamil infusion in awake dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 719–26.
- Kline JA, Raymond RM, Leonova ED, Williams TC, Watts JA. Insulin improves heart function and metabolism during non-ischemic cardiogenic shock in awake canines. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 289–98.
- 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.
- Devis G, Somers G, Van Obberghen E, Malaisse WJ. Calcium antagonists and islet function. I. Inhibition of insulin release by verapamil. *Diabetes* 1975; 24: 247–51.

54. Kline JA, Raymond RM, Schroeder JD, Watts JA. The diabetogenic effects of acute verapamil poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 145: 357–62.
55. 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.
56. Yuan TH, Kerns WP, Tomaszewski CA, Ford MD, Kline JA. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. *J Tox Clin Tox* 1999; 37: 463–74.
57. Law WR, McLane MP, Raymond RM. Effect of insulin on myocardial contractility during canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 777–85.
58. Rosen OM. After insulin binds. *Science* 1987; 237: 1452–8.
59. Megarbane B, Baud F. Glucagon or insulin and glucose: when and why? *J Tox Clin Tox* 2004; 4: 429–30.
60. Zierler KL. Increase in resting membrane potential of skeletal muscle produced by insulin. *Science* 1957; 126: 1067–8.
61. Prasad K, MacLeod DP. Influence of glucose on the transmembrane action potential of guinea-pig papillary muscle. Metabolic inhibitors, ouabain, and calcium chloride, and their interaction with glucose, sympathomimetic amines, and aminophylline. *Circ Res* 1969; 24: 939–50.
62. Kones RJ, Phillips JH. Insulin: fundamental mechanism of action and the heart. *Cardiology* 1975; 60: 280–303.
63. Thomas LJ. Increase of labeled calcium uptake in heart muscle during potassium lack contracture. *J Gen Physiol* 1960; 43: 1193–206.
64. Anthony T, Jastremski M, Elliott W, Morris G, Prasad H. Charcoal hemoperfusion for the treatment of a combined diltiazem and metoprolol overdose. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 1344–8.
65. Chimenti M, Previtali M, Medica A, Piccinini M. Acute verapamil poisoning: successful treatment with epinephrine. *Clin Cardiol* 1982; 5: 219–22.
66. Hendren WG, Schieber RS, Garretson LK. Extracorporeal bypass for the treatment of verapamil poisoning. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 984–7.
67. MacDonald D, Alguire PC. Case report: fatal overdose with sustained-release verapamil. *Am J Med Sci* 1992; 303: 115–7.
68. McMillan R. Management of acute severe verapamil intoxication. *J Emerg Med* 1988; 6: 193–6.
69. Doyon S, Roberts JR. The use of glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1229–33.
70. Quezado Z, Lippmann M, Wertheimer J. Severe cardiac, respiratory, and metabolic complications of massive verapamil overdose. *Crit Care Med* 1991; 19: 436–8.
71. Orr GM, Bodansky HJ, Dymond DS, Taylor M. Fatal verapamil overdose. *Lancet* 1982; 2: 1218–9.
72. Sperelakis N. Cyclic AMP and phosphorylation in regulation of Ca^{++} influx into myocardial cells and blockade by calcium antagonistic drugs. *Am Heart J* 1984; 107: 347–57.
73. Clifton GD, Booth DC, Hobbs S, Boucher BA, Foster TS, McAllister RG Jr., et al. Negative inotropic effect of intravenous nifedipine in coronary artery disease: relation to plasma levels. *Am Heart J* 1990; 119: 283–90.
74. Reuter H, Stevens CF, Tsien RW, Yellen G. Properties of single calcium channels in cardiac cell culture. *Nature* 1982; 297: 501–4.
75. Holzer M, Sterz F, Schoerhuber W, Behringer W, Domanovits H, Weinmar D, et al. Successful resuscitation of a verapamil-intoxicated patient with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1999; 27: 2818–23.
76. Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *N Engl J Med* 1982; 307: 1618–27.
77. Hofer CA, Smith JK, Tenholder MF. Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. *Am J Med* 1993; 95: 431–8.
78. Ramoska EA, Spiller HA, Myers A. Calcium channel blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 649–53.