

Кардиотоксичность гипотензивных препаратов (обзор литературы)

Часть I. Блокаторы кальциевых каналов и β -блокаторы

А. Н. Эсауленко, А. Ю. Моисеева, А. А. Иванников, И. В. Братищев, Х. Г. Алиджанова

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Токсическое воздействие при передозировке гипотензивными препаратами на сердечно-сосудистую систему является малоизученной темой, объединяющей клиническую, экспериментальную фармакологию и токсикологию с проекцией на кардиологию. Имеющиеся в научной литературе описания кардиотоксичности бета-блокаторов ($\beta\beta$) и блокаторов кальциевых каналов (БМК) ограничены малым количеством публикаций. Отравления этими группами препаратов проявляются схожими серьезными гемодинамическими нарушениями и миокардиальной недостаточностью, однако патофизиологические механизмы этих изменений до конца не изучены. В статье подчеркиваются трудности определения токсической концентрации и особенности клинической картины отравлений. Обсуждаются подходы к диагностике и лечению передозировки БМК и $\beta\beta$.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипотензивные препараты, отравление, передозировка, токсичные дозы, кардиотоксичность, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiotoxicity with antihypertensive drugs (literature review)

Part 1. Calcium channel blockers and beta-blockers

A. N. Esaulenko, A. Yu. Moiseeva, A. A. Ivannikov, I. V. Bratishchev, Kh. G. Alidzhanova

Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

The effect of hypotensive drugs overdose on cardiovascular system is poorly studied; it should undergo clinical, experimental pharmacology and toxicology together with cardiology. There is too little information about cardiotoxicity of beta-blockers (β -blockers) and calcium channel blockers (CCB) in existing research literature. Intoxication from these groups of drugs causes similar severe hemodynamic abnormalities and myocardial insufficiency, however pathophysiological mechanisms of these abnormalities are not thoroughly studied. The review highlights how difficult it is to identify toxic level and distinctive features of clinical evidence of intoxication. Methods of diagnosis as well as β -blockers and CCB overdose treatment are discussed.

KEY WORDS: hypotensive drugs, poisoning, overdose, toxic doses, cardiotoxicity, beta-blockers, calcium channel blockers.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Токсическое воздействие лекарств на сердечно-сосудистую систему (ССС) – малоизученная тема, объединяющая клиническую, экспериментальную фармакологию и токсикологию с проекцией на кардиологию. Сложность заключается в том, что из-за того, что большинство лекарств имеют множественное воздействие на организм, у пациентов часто возникают индивидуальные реакции на передозировку; токсичные дозы сильно различаются;

трудно определить четкую границу между побочными эффектами, наблюдаемыми при рекомендуемых дозах, и токсичностью, связанной с передозировкой. Клиника и течение острых отравлений зависят от дозы и формы: с немедленным (IR) или пролонгированным высвобождением (SR) препарата; срока передозировки; совместного приема нескольких лекарственных средств, алкоголя; сопутствующих заболеваний и намерения пациента [1, 2].

Список сокращений

$\beta\beta$ – бета-блокатор
 O_2 – кислород
 Ca^{2+} – кальций
 IR – немедленное высвобождение препарата
 SR – пролонгированное высвобождение препарата
 АВ – атриовентрикулярный узел
 АД – артериальное давление
 БМК – блокатор кальциевых каналов
 ГМК – гладкомышечные клетки
 ГС – гипотензивное средство
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ЖТ – желудочковая тахикардия
 ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИМ – инфаркт миокарда
 КА – коронарная артерия
 ОПН – острая почечная недостаточность
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 СА – синоатриальный узел
 СВ – сердечный выброс
 СКС – снижение сократительной способности
 СН – сердечную недостаточность
 ССП – сердечно-сосудистые препараты
 СССР – сердечно-сосудистая система
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭТИ – эугликемическая терапия высокими дозами инсулина
 ИФДЭ – ингибитор фосфодиэстеразы

Таблица 1

Терапевтические и токсические концентрации гипотензивных веществ в плазме крови

Лекарственное вещество	Терапевтическая концентрация, мкг/мл	Токсическая концентрация, мкг/мл
Метопролол	0,03–0,28	1,00–20,00
Пропранолол	0,05–1,00	2,00
Бисопролол	0,01–0,06	Нет данных
Атенолол	0,41–0,87	3,00–30,00
Нифедипин	0,07	0,17
Верапамил	0,04–0,50 0,28 (норверапамил)	1,00–4,00

Ежегодно в результате нарушения дозировки и кратности приема (в том числе суицид, криминальные случаи) гипотензивных средств (ГС) увеличивается доля отравлений, чаще регистрируются интоксикации от средней до крайне тяжелых форм, которые составляют до 5% всех отравлений. Ввиду сходства симптоматики отравлений различными ГС, точная диагностика по клиническим проявлениям практически не представляется возможной. В структуре отравлений заметное место занимают ГС, относящиеся к β -адреноблокаторам (β Б), блокаторам медленных кальциевых каналов (БМК) и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Летальность составляет до 6,5%, причем наиболее опасны отравления верапамилом [3, 4]. По данным статистики острых отравлений [3–5], в общей структуре острых экзотоксикозов от 4,2 до 6,0% составляют отравления ГС, а именно ББ (атенолол, метопролол, пропранолол, бисопролол), иАПФ (эналаприл), БМК (нифедипин, верапамил), клофелином и пр. [6]. В таблице 1 представлены токсичные дозы ГС [7]. Вместе с тем эффекты, наблюдаемые при отравлении комбинаций ГС с фиксированной дозой, отличаются от отравления одним из этих препаратов, что является основной причиной отсутствия единого стандарта лечения. Важным ограничением оценки токсического влияния лекарств является комбинация с другими сердечно-сосудистыми препаратами (ССП). Обнаружена положительная корреляция между сообщаемым пациентом потребляемым количеством ССП и концентрациями их в крови [8].

Согласно исследованиям, основной причиной смерти от передозировки ССП являются БМК [9] и β Б. Из них причиной большинства случаев токсичности являлись верапамил и пропранолол [10]. В больших дозах (в 5–10 раз превышающие терапевтические) скорость клиренса БМК уменьшается, продлевая период полувыведения, вызывая большую токсичность. Более трети передозировок ГС связаны с интоксикацией β Б, которые в 1,5% случаев становятся смертельными [11]. Передозировка β Б чаще наблюдалась у женщин (3:1) 30-летнего возраста, две трети которых использовали лекарство по некардиальным показаниям (мигрень, тремор, тиреотоксикоз) [12].

Кардиотоксические побочные эффекты ГС и их комбинаций, назначаемых при широком спектре заболеваний, являются одной из основных причин развития сердечно-сосудистых осложнений. Определение токсической концентрации ГС сильно варьирует, что является причиной отсутствия стандартизации диагностики и лечения. Представляют интерес изучение и систематизация имеющихся в отечественной и зарубежной литературе данных о кардиотоксичности при передозировке ГС.

Цель работы: изучить влияние токсических доз БМК и β Б на сердечно-сосудистую систему и тактику лечения отравления.

Блокаторы кальциевых каналов и их кардиотоксичность

БМК разделяются на три группы: дигидропиридины (нифедипин, амлодипин и др.), фенилалкиламины (верапамил, галлопамил и др.) и бензотиазины (дилтиазем, клентиазем и др.) [13]. В зависимости от влияния на тонус симпатической

нервной системы и частоту сердечных сокращений (ЧСС) они подразделяются на две группы: рефлекторно увеличивающие (дигидропиридины) и уменьшающие (верапамил и дилтиазем) ЧСС. Фенилалкиламины и бензотиазины, в отличие от дигидропиридинов, обладают отрицательным инотропным (снижение сократительной способности миокарда) и отрицательным хронотропным (замедление ритма сердца) действиями. Все клинически доступные БМК ингибируют трансмембранный поток кальция (Ca^{2+}) за счет антагонизма кальциевых каналов L-типа [14]. Кальциевые каналы L-типа локализованы в типичных и атипичных кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках (ГМК) артериальных сосудов, бронхах, матке, в скелетных мышцах, тромбоцитах и т.д. В сердце кальциевые каналы L-типа важны для проведения электрического импульса, например, через синоатриальный (СА) и атриовентрикулярный (АВ) узлы. Так, блокада кальциевых каналов, расположенных в миокарде, приводит к снижению сократительной способности (СкС) сердца, замедлению распространения электрического импульса, а также ингибированию спонтанной деполяризации СА и АВ-узлов. Блокирование кальциевых каналов L-типа в ГМК сосудистой стенки приводит к их расслаблению [15]. БМК конкурентно раздражают бета-адренергические рецепторы, что еще больше уменьшает трансмембранный поток Ca^{2+} за счет уменьшения синтеза цАМФ [15, 16]. В конечном счете БМК ингибирует сокращение миоцитов путем изменения концентрации цитозольного Ca^{2+} .

При передозировках БМК токсикокинетика сильно варьирует; концентрация этих препаратов в сыворотке и тканях настолько высока, что фармакологическая разница в родстве и действии между подклассами оказывается чрезмерной [17]. БМК хорошо всасываются перорально, подвергаются интенсивному метаболизму при первом прохождении в печени, являются липофильными, легко связываются с белками плазмы и имеют большой объем распределения (более 2 л/кг). Токсичность БМК с ИР проявляется через 20 минут – 2–3 часа после приема препарата; с SR может быть отсрочена до 16 часов [18, 19]. В зависимости от возраста, состояния ССС, одновременного приема других ССП и степени токсичности лекарства, состояние пациента может варьироваться от бессимптомного до внезапного сердечно-сосудистого коллапса и смерти.

При отравлениях амлодипином в первую очередь возникает артериальная вазодилатация с рефлекторной тахикардией за счет ингибирования поступления ионов Ca^{2+} через мембрану в ГМК кровеносных сосудов, вызывая снижение периферического артериального сосудистого сопротивления.

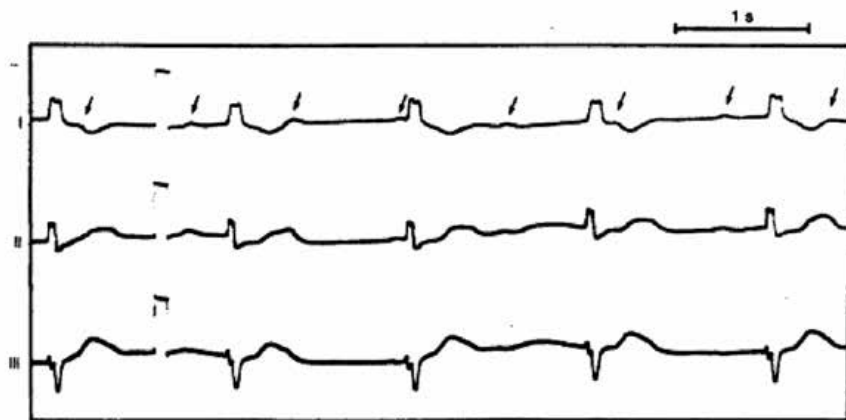


Рисунок 1. ЭКГ при отравлении верапамилом: полная АВ-диссоциация; волны Р имеют низкое напряжение, увеличенная продолжительность со скоростью 74 уд./мин, ЭОС отклонена влево, полная блокада левой ножки пучка Гиса, удлинение интервала QT (580 мс).

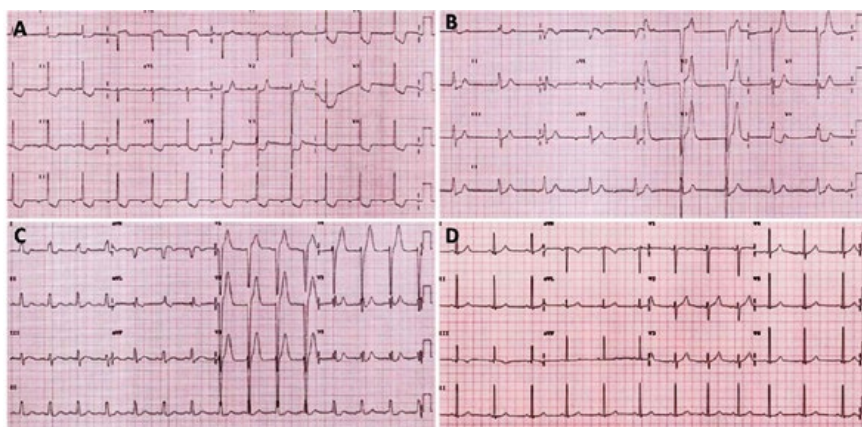


Рисунок 2. Острая интоксикация амлодипином. А – ЭКГ при поступлении: предсердный ритм, удлинение интервала PQ, депрессия сегмента ST в I, II, III, avL, avF, V1–V6. В – через 2 часа: АВ-блокада, ассоциированная с эктопическим предсердным ритмом. С – через день: синусовый ритм и полная блокада левой ножки пучка Гиса. D – при выписке: синусовый ритм, ЭОС нормальная.

Действуя на каналы L-типа в кардиомиоцитах, амлодипин приводит к снижению ударного объема, угнетает проводящую систему сердца, оказывая отрицательный дромотропный эффект. Вследствие выраженной депрессии миокарда развивается отек легких; снижение перфузии головного мозга вызывает нарушения сознания, работы дыхательного центра, что ведет к снижению содержания кислорода (O_2) в крови и углублению гипоксии с развитием ацидоза, судорог и остановке дыхания. Интоксикация нифедипином проявляется в виде гипотонии с тахикардией, которая может перейти в брадидисритмию, из-за прямого токсического воздействия на сердце [20]. При вазодилатации эффект снижения СКС вызывает уменьшение сердечного выброса и в конечном счете возникает глубокая гипотензия. Другими клиническими эффектами могут быть брадикардия и нарушение проводимости.

Верапамил обладает сильным родством как к миокарду, так и к гладким мышцам сосудов. Верапамил, блокируя миокардиальные каналы L-типа, приводит к депрессии сердечной мышцы и торможению электрической активности СА-узла. Он также подавляет АВ-узловую проводимость и вызывает выраженную вазодилатацию. Верапамил чаще и сильнее, чем дилтиазем или нифедипин, подавляет АВ-узловую проводимость [21], вызывает левожелудочковую сердечную недостаточность (СН), которая протекает легко и носит преходящий характер [22]. Дилтиазем обладает таким же набором эффектов, что и верапамил, с меньшей вазодилатацией; влияет в большей степени на хронотропию. Верапамил и дилтиазем вызывают значительную брадикардию, гипотензию, нарушения проводимости и дисритмии.

Клиническая и ЭКГ картина отравления

Препараты обладают кардиотоксическим эффектом, причем, если при терапевтическом применении нифедипин действует в основном на гладкомышечные

стенки сосудов, а верапамил – на сердечную мышцу, то при передозировке это различие исчезает и оба препарата действуют как на сосуды, так и на сердце. В первую очередь симптомы отравления могут быть такими неспецифичными, как головокружение, усталость. При выраженной передозировке тяжелая гипоперфузия и ишемия органов вызывают клинические проявления со стороны сердца, мозга, почек, легких, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и т.д., которые проявляются в виде инфаркта миокарда (ИМ), судорог, инсульта, острой почечной недостаточности (ОПН), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ишемии и инфаркта кишечника, а также проявляются в виде гипотензии, брадикардии, нарушения АВ проводимости, судорог, изменения психического статуса, шока, комы и смерти. Хенриксон и др. описали случай интоксикации БКК, который имитирует острый ИМ у пациента, который принимал различные типы БКК (верапамил, дилтиазем и нифедипин). Шок при отравлении верапамилом и дилтиаземом может быть проявлением токсического воздействия и вазодилатации различной степени. Остановка сердца, угнетение дыхания – причины смерти отравившихся.

В токсических дозах БКК блокируют натриевые каналы, вызывая удлинение комплекса QRS. Расширение комплекса QRS повышает риск развития дисритмии вплоть до асистолии. Первоначально на ЭКГ регистрируется синусовая брадикардия, за которой следуют различные степени АВ-блокады, а также узловые и желудочковые брадидисритмии; далее – синусовая тахикардия (нифедипин), предсердные аритмии и переходные ритмы, удлинение интервала QT (рис. 1) [23].

На ЭКГ вследствие артериальной гипотензии могут появляться признаки ишемии миокарда (рис. 2, 3) [24].

Дилтиазем и особенно верапамил вызывают наибольшую гипотензию, брадикардию, нарушения проводимости (рис. 4) с наибольшей частотой смертности.

Нифедипин и другие дигидропиридины, как правило, менее опасны и вызывают синусовую тахикардию с менее выраженным нарушением проводимости.

Амлодипин, по сравнению с другими БКК, такими как дилтиазем и верапамил, вызывает меньше побочных эффектов. Вместе с тем передозировка амлодипином может привести к смертельному исходу [27]. Признаки и симптомы токсичности амлодипина включают головокружение, обмороки, боль в груди, одышку, судороги, головную боль, тошноту, рвоту, спутанность сознания, сердцебиение. Амлодипин, вследствие прекапиллярной вазодилатации, вызывает интерстициальный отек легких с повышенным трансапиллярным давлением в легочной артерии [28]. Метаболические эффекты включают гипергликемию из-за снижения высвобождения инсулина, которое зависит от притока ионов Ca^{2+} в β -островковые клетки поджелудочной железы [29]. Инфаркт головного мозга развивается редко и является вторичным к поражению CCC [30]. Вначале отравления амлодипином у некоторых пациентов возникают нарушения цветоощущения (серебряная окраска предметов), вероятно, связанные с изменением кровотока в сетчатке глаза.

β -блокаторы и их кардиотоксичность

β Б различаются по селективности к β -рецепторам, внутренней симпатомиметической активности, вазодилатирующему и мембраностабилизирующему эффектам, растворимости в липидах, биодоступности, распределения в тканях организма, метаболизма и путей выведения.

Выделяют β_1 , β_2 -неселективные (пропранолол, соталол, надолол, пиндолол и др.) и β_1 -селективные адреноблокаторы (метопролол, атенолол, талинолол, бисопролол и др.). Такое разделение относительно, так как в тканях имеются оба типа рецепторов. Существует четыре подгруппы β -адренорецепторов: β_1 -рецепторы в основном находятся на сердечных миоцитах; β_2 -рецепторы расположены главным образом в сосудистой и бронхиальной гладкой мускулатуре; β_3 -рецепторы сосредоточены в адипоцитах (хотя они также находятся в сердечных миоцитах); β_4 -рецепторы находятся в миокарде [31]. Селективность β Б дозозависима и снижается при их применении в больших дозах. β Б воздействуют на все органы и системы организма человека и обмен

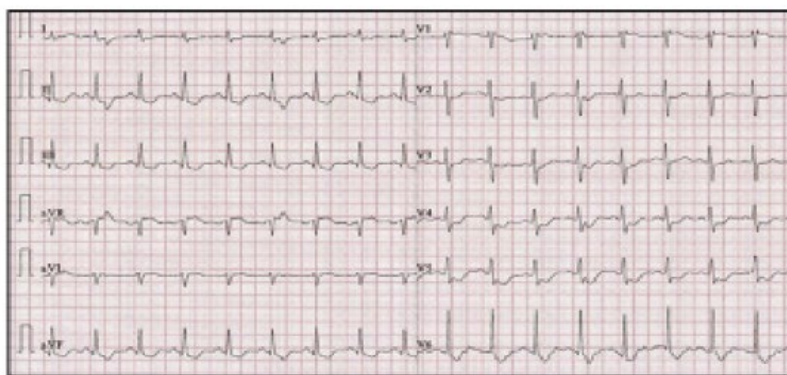


Figure 1: Electrocardiogram on presentation showing ST-T changes



Figure 2: Electrocardiogram at the time of discharge with resolution of ST-T changes

Рисунок 3. Отравление амлодипином. Синусовая тахикардия с ЧСС – 104 уд./мин, интервал PR – 140 мс, интервал QRS – 102 мс, QTc – 394 мс, rSr в V1, депрессия ST во II, III, aVF, V2–V6 отведениях и элевация ST aVR [25].

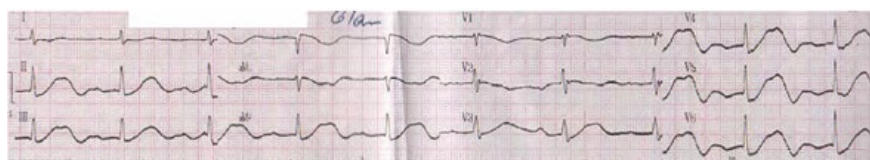


Рисунок 4. Острое отравление верапамилем 61-летней женщины. Синусовая брадикардия – 41 уд./мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, АВ-блок I степени (PR – 0,32 с) и удлинение интервала QT (0,64 с) [26].

веществ. Наиболее значимые эффекты β Б проявляются в виде кардиотоксичности [32]. Во время стрессовых состояний высвобождение эндогенных катехоламинов стимулирует β_1 -рецепторы, способствуя увеличению ЧСС и СЧС, в то время как стимуляция β_2 -рецепторов индуцирует бронхолярную и артериоларную дилатацию. β Б в терапевтических дозах конкурентно блокируют β -адренергические рецепторы, что приводит к снижению продукции циклического АМФ и ослаблению действия катехоламинов. В результате отрицательные инотропные, хронотропные и дромотропные эффекты проявляются в снижении артериального давления (АД) и ЧСС [2]. Некоторые препараты блокируют натриевые каналы в кардиомиоцитах, удлиняя комплекс QRS и увеличивая риск развития желудочковых аритмий [33]. Другие проявления включают гипогликемию и гипокальциемию, хотя они встречаются редко [1].

Гидрофильные β Б (атенолол, соталол и др.) неполностью (30–70%) и неравномерно всасываются в ЖКТ и обычно в незначительной мере (до 20%) метаболизируются в печени. В основном для ББ характерна печеночная экскреция; почечной экскреции подвергаются атенолол, картолол и надолол [34]. Липофильные β Б (пропранолол, метопролол, бетаксолол, карведилол и др.) быстро и полностью (более 90%) всасываются в ЖКТ, обычно метаболизируются в печени (80–100%). По этой причине разовые дозы или кратность приема липофильных β Б необходимо

уменьшать у больных со сниженным печеночным кровотоком (у пожилых лиц, больных с СН, диффузными заболеваниями печени). Метопролол обладает умеренной липофильностью, низкими белковосвязывающими свойствами [2]. В больших дозах метопролол обладает низкой мембраностабилизирующей активностью и мембраностабилизирующим действием [35].

Жиро- и водорастворимые β Б (бисопролол, ацебутолол и др.) имеют два пути элиминации – печеночный метаболизм и почечная экскреция. От 40 до 60% препарата метаболизируется в печени, остальная часть выводится через почки в неизменном виде. Данная характеристика важна тем, что она определяет продолжительность действия препаратов. β Б легко абсорбируются в течение 1–4 часов, за исключением препаратов с замедленным высвобождением. Абсорбция может быть отсрочена в случаях, связанных с одновременным приемом лекарств, снижающих моторику ЖКТ [34]. После всасывания в системный кровоток β Б распределяются по всему организму в зависимости от степени их растворимости в липидах. Препараты, обладающие высокой липофильностью, имеют большой объем распределения (от 0,5 л/кг для пенбутолола до 40 л/кг для небиволола) [31] и более токсичны, чем водорастворимые, из-за их хинидиноподобных эффектов. Высоколипидорастворимые β Б, такие как пропранолол, способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, что приводит к увеличению вероятности неврологических симптомов в токсических дозах, таких как сонливость, спутанность сознания, галлюцинации, судороги и кома [2, 32]. Если вследствие гипотонии головной мозг плохо перфузируется, у пациента развиваются сонливость и спутанность сознания [33].

Для метопролола с SR-формой время максимальной концентрации в крови составляет 3,3 часа по сравнению с 1,5–2,0 часа для метопролола с IR-формой [36].

Chen *et al.* сообщили о минимальной дозе пропранолола (280 мг), вызывающей значительную токсичность [37], которая проявилась гипотонией и брадикардией. По данным двух токсикологических центров [38], у 92% (22/24) пациентов клинические проявления токсичности проявились в течение 3 часов после передозировки, у 8% (2/24) – в течение 3–6 часов. Другое исследование [39] показало, что у всех пациентов симптомы токсичности развились в течение первых 6 часов.

Побочное действие высоких доз атенолола в основном связано с ионным дисбалансом, гиперполяризацией сердца и влиянием на мозг. Это приводит к гипотонии, брадикардии, низкому сердечному выбросу (СВ), СН, кардиогенному шоку и реже – к бронхоспазму, гипогликемии, ОПН и брыжеечной ишемии.

Клиническая и ЭКГ-картина отравления

Результатом токсического действия на ССС при отравлении β Б являются брадиаритмии, угнетение проводимости сердца, снижение СВ и шок. β Б при передозировке потенциально смертельны. Общие признаки отравления включают гипотензию и брадикардию, АВ-блокаду I или II степени, желудочковые дисритмии, удлинение интервалов PR, QRS и QT, низкий СВ, застойную СН с отеком легких или без него, обморок и кардиогенный шок, генерализованные тонико-клонические судороги, гиперкалиемию, кому,

а также бронхоспазм и гипогликемию, периферическую вазоконстрикцию, нарушения центральной нервной системы, остановку дыхания и асистолию [1, 31, 32, 35, 39].

Если в течение первых 6 часов после отравления у пациента отсутствуют симптомы передозировки и сохраняется стабильная гемодинамика, риск последующего ухудшения состояния становится минимальным [38].

В большинстве случаев при острой передозировке пропранолола пациенты выздоравливают, однако тяжелая токсичность может привести к летальному исходу [40]. Основными проявлениями передозировки пропранолола являются брадикардия и выраженная артериальная гипотензия. Высокая липофильность препарата облегчает проникновение в мозг, что приводит, в токсических дозах, к увеличению вероятности неврологических эффектов, таких как судороги. В качестве побочных реакций наблюдаются бронхоспазм, гипогликемия, гиперкалиемию, летаргия, ступор, кома и судороги; вызывает блокаду натриевых каналов, что в конечном итоге приводит к фатальным дисритмиям [40]. При передозировке кардиоселективность атенолола и метопролола снижается. Шор и др. отмечают, что передозировка метопролола часто приводит к внезапному и быстрому клиническому ухудшению [41].

Метопролол при передозировке вызывает прямую депрессию миокарда, которая проявляется брадикардией, гипотензией, снижением СВ и сердечно-сосудистым коллапсом.

Документированные передозировки лабеталола редки. Наличие выраженной гипертрофии левого желудочка может явиться предрасполагающим фактором для развития токсичности вследствие отрицательного инотропного действия лабеталола [42].

Соталол особенно токсичен, поскольку он одновременно воздействует и на калиевые каналы [2]. Соталол быстро всасывается; пиковые уровни происходят через 2,5–4,0 часа после приема внутрь [43], биодоступность составляет почти 100%, а связывание с белками незначительно. Печеночный метаболизм отсутствует, и препарат выводится преимущественно почками. Соталол ассоциируется с замедленной токсичностью: наибольший риск желудочковых тахикардий возникает уже через 20 часов после приема внутрь [44].

Satar *et al.* сообщали о необычных изменениях ЭКГ, включая диффузные отрицательные Т-волны, у пациента с передозировкой β Б [45]. Синусовая брадикардия в сочетании со снижением ССС сердца приводит к гипотензии [31]. При тяжелом отравлении появляются АВ-блокады разной степени, в том числе переходные ритмы, а также замедление внутрижелудочковой проводимости [46]. В исследовании Love *et al.* наиболее клинически значимая интоксикация β Б продемонстрировала отрицательные дромотропные эффекты. Наиболее распространенной находкой на ЭКГ были нарушения проводимости [47].

Препараты, обладающие мембраностабилизирующим действием, блокируют быстрые натриевые каналы и вызывают удлинение комплекса QRS. Чрезмерное замедление скорости может оказаться проаритмогенным [48]. Ацебутолол и пропранолол вызывают удлинение QRS и желудочковую тахикардию (ЖТ) [49]. На эти препараты приходится большая часть заболеваемости и смертности, наблюдаемых при передозировке β Б [31].

Три β Б удлиняют интервалы QT: соталол, пропранолол и ацebutолол. Соталол является антиаритмическим средством класса 3 (классификация Вон-Уильямса) и обладает хинидиноподобным действием. Соталол блокирует калиевые каналы, тем самым продлевая потенциал действия и продолжительность реполяризации. Возникающее в результате удлинения интервала QT предрасполагает пациента к развитию ЖТ и пируэтной тахикардии (*torsade de pointes*) [44, 50]. Эти нарушения были описаны как после передозировки соталола, так и после его терапевтического применения [50]. Передозировка пропранолола вызывала удлинение интервала QT и трепетание-мерцание желудочков [46].

Elonen *et al.* [51] описали два случая передозировки соталолом, который вызвал фибрилляцию желудочков и ЖТ. В обоих случаях было отмечено резкое удлинение интервала QT. Смерть обычно наступает из-за асистолии. На ЭКГ могут быть обнаружены АВ или внутрижелудочковые дефекты проводимости. Однако не все тяжелобольные пациенты имеют брадикардию; синусовая тахикардия и тахикардии обычно купируются через 3 дня после поступления.

Лечение

Первоначально следует определить, является ли лекарственная форма препарата SR, поскольку начало проявлений токсического воздействия может быть отсрочено на несколько часов, что требует длительного мониторинга жизненно важных функций. Для бессимптомных пациентов с отравлением препаратом SR необходимо наблюдение в течение 24 часов. Пациенты с отравлениями β Б и БКК должны наблюдаться в отделении неотложной помощи [2]. При отравлении β Б и БКК в первую очередь необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей и оказать респираторную поддержку по требованию.

Ирригация всего кишечника является основой элиминации при отравлении препаратами SR. Всем пациентам следует рассмотреть возможность деконтаминации ЖКТ. При приеме лекарств с IR применяется активированный уголь в течение первых 4 часов. При отравлении SR формами следует рассмотреть вопрос об орошении кишечника полиэтиленгликолем с электролитами.

Если больной с отравлением β Б доставлен в течение часа после приема препарата, целесообразно рассматривать зондовое промывание желудка и гастроэнтеросорбцию [52]. Не рекомендуется промывание желудка при брадикардии в связи с повышением тонуса блуждающего нерва. В редких случаях возможно применение эндоскопии для удаления фармакобездаров, особенно в случаях отравления препаратами SR. При тяжелых отравлениях, сопровождающихся экзотоксическим шоком с нестабильной гемодинамикой, кишечный лаваж является методом выбора. Гемодиализ трудно проводить при гемодинамической нестабильности, поэтому его эффективность при передозировке может быть ограничена [31].

Традиционное лечение передозировки β Б и БКК, связанных с гемодинамической нестабильностью, включает использование адреналина, глюкагона, атропина, дофамина, солей Ca^{2+} и вазопрессоров; наружную или трансвенозную кардиостимуляцию, а также использование внутриаортального баллонного насоса у пациентов, рефрактерных

к медикаментозной терапии. Современные методы лечения включают использование высоких доз инсулина с добавлением декстрозы (гиперинсулинемия, эугликемия) и внутривенной липидной эмульсионной терапии [19, 50].

В случае развития шока, обусловленного передозировкой пропранолола, возможно применение жировой эмульсии. Считается, что механизм действия заключается в том, что внутривенные липиды обеспечивают поглощение липидов жирорастворимыми препаратами и, следовательно, удаляют их из органов-мишеней.

В связи с развитием вазодилатации, вплоть до шока, при отравлении БКК, пациентам в первую очередь показаны вазопрессоры. Учитывая, что гипотензия при передозировке в основном обусловлена снижением СКС миокарда, а не неправильным перераспределением жидкости, количество внутривенных растворов следует использовать с осторожностью [1]. Внутривенное введение жидкости для лечения гипотонии должно быть ограничено 1–2 л, чтобы избежать перегрузки жидкостью с последующим развитием отека легких, поскольку пациенты обычно эуводемичны.

Для купирования брадикардии атропин редко эффективен. Атропин блокирует ацетилхолиновую стимуляцию мускариновых рецепторов. При передозировке β Б мускариновые рецепторы не задействованы, что приводит к неэффективности атропина [31]. В эксперименте Ca^{2+} улучшает инотропию, мало влияя на ЧСС или проводимость [53]. Отрицательный инотропный эффект может быть купирован болюсным введением 10%-ного глюконата Ca^{2+} 0,6 мл/кг или 10%-ного хлорида Ca^{2+} 0,2 мл/кг внутривенно в течение 5–10 минут, более быстрое введение может усугубить гипотензию. Продолжительность действия Ca^{2+} может быть временной, поэтому после болюсов Ca^{2+} следует рассмотреть возможность непрерывной инфузии 10%-ного глюконата Ca^{2+} (1,5 мл/кг/ч) или 10%-ного хлорида Ca^{2+} (0,2–0,5 мл/кг/ч) [31].

Для лечения кардиотоксичности глюкагон является препаратом выбора [54], способствующим положительному хронотропному, дромотропному и инотропному эффектам. Кроме того, глюкагон улучшает метаболические потребности миокарда [55], способствует вазодилатации КА для обеспечения достаточного кровотока [56]. Другие исследования отмечают отсутствие или незначительный эффект от глюкагона [17].

Инсулин – антидот при отравлении β Б и БКК: влияет на функцию миокарда, высвобождение катехоламинов, воспалительный каскад и апоптоз, которые являются важными детерминантами снижения заболеваемости и смертности при передозировке. Инсулин способствует высвобождению норадреналина, который стимулирует альфа-рецепторы, вызывая повышение среднего АД, обладает прямой противовоспалительной активностью (снижает выработку цитокинов) и антиапоптотическим эффектом, защищающими миокард [57].

Терапия высокими дозами инсулина при эугликемии и инфузией катехоламинов составляют основу лечения при отравлении БКК и β Б для улучшения инотропного и хронотропного эффекта. Эугликемическая терапия высокими дозами инсулина (ЭТИ) при кардиогенном шоке имеет ряд механизмов действия: увеличивает внутриклеточный транспорт глюкозы и O_2 в клетки миокарда, повышая СВ, АД, не влияя на ЧСС, тем самым уменьшая отрицательные

метаболические эффекты [58]. Осложнениями ЭТИ являются гипогликемия и гипокалиемия. При подозрении на кардиогенный шок при отравлении БКК и β Б следует начинать как можно раньше.

Введение глюкагона и инфузия декстрозы во время инсулинотерапии способствуют устойчивой гипергликемии, поэтому необходимо следить за концентрацией глюкозы и калия в сыворотке крови.

При неэффективности проведенной терапии возможно применение катехоламинов. При отравлении БКК и β Б реакция на катехоламины может быть непредсказуемой и для достижения ответа могут потребоваться очень высокие дозы. При отравлении β Б отсутствие ответа может быть связано со степенью конкурентного антагонизма β -1-адренорецепторов. Выбор катехоламинов должен основываться на гемодинамике конкретного пациента, целью терапии является улучшение перфузии тканей, а не только благоприятное значение АД.

В случае, если имеется тяжелая брадикардия, средством выбора является адреналин. Адреналин оказывает положительное инотропное и хронотропное действие на миокард как при отравлении β Б, так и БКК, увеличивает ЧСС, стимулирует β 2-рецепторы, снижает риск вазодилатации и гипотензии. При тяжелом отравлении увеличение доз приводит к подъему АД за счет сосудосуживающего действия на периферические α -1-адренорецепторы без влияния на СВ. Метаболическими эффектами адреналина являются гипергликемия, липолиз, инсулинорезистентность, а также ишемия тканей, вызванная сужением периферических сосудов, потенциально приводящая к дальнейшему ухудшению клинического состояния [58]. Адреналин превосходит дофамин и изопроterenол по положительным эффектам на гемодинамику. Добутамин улучшает инотропию без увеличения системного сосудистого сопротивления, поэтому постнагрузка не увеличивается, что позволяет улучшить СВ. К сожалению, имеются ограниченные данные о применении добутамина при передозировке β Б [41]. Очевидным недостатком катехоламинов является то, что они зависят от успешной конкуренции с β Б за β -рецепторы. В результате требуются большие дозы препаратов. Инфузии катехоламинов следует начинать с рекомендуемых диапазонов доз, однако требуется быстрое увеличение доз до 10–30 мкг/мин для адреналина, 1660 мкг/мин для изопроterenола, 4800 мкг/мин для дофамина и 500 мкг/мин для добутамина [54, 59, 60].

При отравлении БКК и β Б с тяжелой гипотензией норадреналин и фенилэфрин являются терапией первой линии, они обладают значительными агонистическими эффектами α 1, которые обеспечивают вазоконстрикцию [31].

Методами лечения второй линии при отравлении β Б и БКК являются ингибиторы фосфодиэстеразы (иФДЭ), которые улучшают сократимость миокарда. ФДЭ повышают СКС миокарда, блокируя распад цАМФ, а также снижают системное сосудистое сопротивление. Также как и глюкагон, эффекты ингибитора иФДЭ не зависят от стимуляции β -рецепторов. Милринон, инамринон, амринон и теofilлин являются иФДЭ, которые показали перспективу в лечении передозировки β -блокаторов. Эти препараты увеличивают ударный объем и СВ в моделях на собаках [61].

При ЖТ, вследствие передозировки ацебутолола и пропранолола [49], эффективным оказался бикарбонат натрия.

Внутриартериальные баллонные помпы, кардиостимуляция и экстракорпоральная поддержка кровообращения (шунтирование сердца и экстракорпоральная мембранная оксигенация) использовались для лечения передозировки β Б, рефрактерной к фармакологическим методам лечения с различной степенью успеха [62].

Выводы

Определение токсической концентрации ГС сильно варьирует, что является причиной отсутствия единого подхода к диагностике и лечению отравлений. Описаны единичные клинические случаи по изучению влияния токсических доз БКК и β Б на ССС. Передозировка БКК и β Б проявляется схожими серьезными гемодинамическими нарушениями и миокардиальной недостаточностью, однако патофизиологические механизмы этих изменений до конца не изучены. Лечение отравлений БКК и β Б в своей основе схоже и требует мультимодального терапевтического подхода.

Список литературы / References

1. Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P, Corbridge TC. Adult Toxicology in Critical Care: Part II: Specific Poisonings. *Chest*. 2003; 123 (3): 897–922. <https://doi.org/10.1378/chest.123.3.897>
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 (Phila)*. 2005; 43 (3): 131–146.
3. Лужников Е. А. (ред.) Медицинская токсикология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 928 с.
4. Luzhnikov E. A. (ed.) Medical toxicology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 928 p.
5. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, McMillan N, Ford M. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014; 52 (10): 1032–1283. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.987397>
6. Лагуткина Т. П., Аксенова П. Н., Саломатин Е. М. Отравления лекарственными средствами как индикатор социальной напряженности и социального неблагополучия. Судебно-медицинская экспертиза. 2011; 54 (4): 23–26.
7. Лагуткина Т. П., Аксенова П. Н., Саломатин Е. М. Drug poisoning as an indicator of social tension and social distress. *Forensic-medical examination*. 2011; 54 (4): 23–26
8. Белова М. В., Ильашенко К. К. Острые отравления кардиотоксическими препаратами по данным Московского городского токсикологического центра за период 2010–2014 гг. В кн.: Здоровье столицы-2015: тез. докл. XIV Моск. ассамблеи, (19–20 ноября 2015 г.). Москва, 2015. с. 209–210.
9. Belova M. V., Ilyashenko K. K. Acute poisoning with cardiotoxic drugs according to the Moscow City Poison Center for the period 2010–2014. In the book: *Health of the capital-2015: abstracts. report XIV Mosc. Assembly, (19–20 November 2015)*. Moscow, 2015, p. 209–210.
10. Мельников Е. С. Химико-токсикологический анализ гипотензивных лекарственных средств при острых отравлениях: дис. ... канд. фарм. наук. Москва, 2016. 112 с.
11. E. S. Melnikov Chemical and toxicological analysis of antihypertensive drugs in acute poisoning: dis. ... Cand. farm. sciences. Moscow, 2016. 112 p.
12. Balit CR, Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. Quetiapine poisoning: a case series. *Ann Emerg Med*. 2003; 42 (6): 751–758. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(03\)00600-0](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(03)00600-0)
13. Gumm DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017; 55 (10): 1072–1252. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1388087>
14. Menke NB, Walsh SJ, King AM. Cardiotoxicodynamics: Toxicity of Cardiovascular Xenobiotics. *Emerg Med Clin North Am*. 2015; 33 (3): 563–595. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2015.04.007>
15. Chodorowski Z, Anand JS, Waldman W. Suicidal poisoning with antihypertensive drugs. *Przeg Lek*. 2003; 60 (4): 233–235.
16. Khalid MM, Galuska MA, Hamilton RJ. Beta-Blocker Toxicity. 2020 Nov 21. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 28846217.
17. Spedding M, Paoletti R. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. *Pharmacol Rev*. 1992; 44 (3): 363–376.
18. Gupta B, Keral S. Amlodipine toxicity complicated by concurrent medications. *Korean J Anesthesiol*. 2018; 71 (6): 489–490. <https://doi.org/10.4097/kja.d.17.00071>
19. Shenoy S, Lankala S, Adigopula S. Management of calcium channel blocker overdoses. *J Hosp Med*. 2014; 9 (10): 663–668. <https://doi.org/10.1002/jhm.2241>
20. St-Onge M, Dubé PA, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014; 52 (9): 926–944. <https://doi.org/10.3109/155636502014.965827>
21. Kerns W 2nd. Management of beta-adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. *Emerg Med Clin North Am*. 2007; 25 (2): 309–331; abstract VIII. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2007.02.001>

18. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81 (3): 453–461. <https://doi.org/10.1111/bcp.12763>
19. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Philad)*. 2011; 49 (4): 277–283. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.582471>
20. Pearigen PD, Benowitz NL. Poisoning due to calcium antagonists. Experience with verapamil, diltiazem and nifedipine. *Drug Saf*. 1991; 6 (6): 408–430. <https://doi.org/10.2165/00002018-199106060-00003>
21. Lupi GA, Urthaler F, James TN. Effects of verapamil on automaticity and conduction with particular reference to tachyphylaxis. *Eur J Cardiol*. 1979; 9 (5): 345–368.
22. Brunton L, Chabner B, Knollman B, Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2011.
23. Henrikson CA, Chandra-Strobs N. Calcium channel blocker overdose mimicking an acute myocardial infarction. Resuscitation. 2003; 59 (3): 361–364. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(03\)00242-9](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(03)00242-9)
24. Chimenti M, Previtali M, Medici A, Piccinini M. Acute verapamil poisoning: successful treatment with epinephrine. *Clin Cardiol*. 1982; 5 (3): 219–222. <https://doi.org/10.1002/clc.4960050304>
25. Miranda CH, Xavier L, Fiorante F, Misiara GP, Guimarães EG, Galli AM, et al. Cardiac rhythm disturbances associated with amlodipine acute intoxication. *Cardiovasc Toxicol*. 2012; 12 (4): 359–362. <https://doi.org/10.1007/s12012-012-9176-9>
26. Rathore A, Ranjan NK, Sadananda KS, Basappa H, Manjunath CN. A survival case of amlodipine poisoning. *Indian J Case Rep*. 2017; 3 (4): 242–243. <https://doi.org/10.32677/IJCR.2017.v03.i04.025>
27. Ljonte C, Bologa C, Sorodoc L. Toxic and drug-induced changes of the electrocardiogram. In: *Advances in Electrocardiograms: Clinical Applications*. Rijeka, Croatia: InTech; 2012. p. 271–296. <https://doi.org/10.5772/22891>
28. Spiller HA, Milliner BA, Bosse GM. Amlodipine fatality in an infant with postmortem blood levels. *J Med Toxicol*. 2012; 8 (2): 179–182. <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0207-x>
29. Kute VB, Shah PR, Gopalan KR, Gumber MR, Vanikar AV, Trivedi HL. Successful treatment of refractory hypotension, noncardiogenic pulmonary edema and acute kidney injury after an overdose of amlodipine. *Indian J Crit Care Med*. 2011; 15 (3): 182–184. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.84901>
30. Proano L, Chiang WK, Wang RY. Calcium channel blocker overdose. *Am J Emerg Med*. 1995; 13 (4): 444–450. [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(95\)90137-X](https://doi.org/10.1016/0735-6757(95)90137-X)
31. Samniah N, Schlaeffer F. Cerebral infarction associated with oral verapamil overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1988; 26 (5–6): 365–369. <https://doi.org/10.1080/15563658809167100>
32. Anderson AC. Management of beta-adrenergic blocker poisoning. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2008; 9 (1): 4–16. <https://doi.org/10.1016/j.cpep.2007.12.001>
33. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev*. 2004; 23 (4): 223–238. <https://doi.org/10.2165/00139709-200423040-00003>
34. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63 (19): 1828–1835. <https://doi.org/10.2146/ajhp060041>
35. Carlin TM. Beta-blocker toxicity. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. (eds). *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1105–1108.
36. Darmansjah I, Wong E, Setiawati A, Moeloek D, Irawati D, Siagian M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of controlled release (CR/ZOK) metoprolol in healthy Oriental subjects: a comparison with conventional formulations of metoprolol and atenolol. *J Clin Pharmacol*. 1990; 30 (S2): S39–S45. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1990.tb03494.x>
37. Chen TW, Huang TP, Yang WC, Hong CY. Propranolol intoxication: three cases' experiences. *Vet Hum Toxicol*. 1985; 27 (6): 528–530.
38. 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 (3): 275–281. <https://doi.org/10.1081/jclt-100100932>
39. Reith DM, Dawson AH, Epid D, Whyte IM, Buckley NA, Sayer GP. Relative toxicity of beta blockers in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996; 34 (3): 273–278. <https://doi.org/10.3109/15563659609013789>
40. Love JN, Litovitz TL, Howell JM, Clancy C. Characterization of fatal beta blocker ingestion: a review of the American Association of Poison Control Centers data from 1985 to 1995. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997; 35 (4): 353–359. <https://doi.org/10.3109/15563659709043366>
41. Shore ET, Cepin D, Davidson MJ. Metoprolol overdose. *Ann Emerg Med*. 1981; 10 (10): S24–S27. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(81\)80008-x](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(81)80008-x)
42. Kollef MH. Labetalol overdose successfully treated with aminone and alpha-adrenergic receptor agonists. *Chest*. 1994; 105 (2): 626–627. <https://doi.org/10.1378/chest.105.2.626>
43. Batul SA, Gopinathannair R. Intravenous Sotalol – Reintroducing a Forgotten Agent to the Electrophysiology Therapeutic Arsenal. *J Atr Fibrillation*. 2017; 9 (5): 1499. <https://doi.org/10.4022/jafib.1499> eCollection Feb-Mar 2017.
44. Neuvonen PJ, Elonen E, Vuorenmaa T, Laakso M. Prolonged Q-T interval and severe tachyarrhythmias, common features of sotalol intoxication. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981; 20 (2): 85–89. <https://doi.org/10.1007/BF00607142>
45. Satar S, Acikalin A, Akpinar O. Unusual electrocardiographic changes with propranolol and diltiazem overdosage: a case report. *Am J Ther*. 2003; 10 (4): 299–302. <https://doi.org/10.1097/00045391-200307000-00011>
46. Delk C, Holstege CP, Brady WJ. Electrocardiographic abnormalities associated with poisoning. *Am J Emerg Med*. 2007; 25 (6): 672–687. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2006.11.038>
47. Love JN, Enlow B, Howell JM, Klein-Schwartz W, Litovitz TL. Electrocardiographic changes associated with beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med*. 2002; 40 (6): 603–610. <https://doi.org/10.1067/jmem.2002.129829>
48. Ramos K, Melchert R, Chacon E, Acosta D. Toxic responses of the heart and vascular systems. In: Casarett LJ, Doull J, Klaassen CD. (eds). *Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons*. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2001. p. 597–651.
49. Shanker UR, Webb J, Kotze A. Sodium bicarbonate to treat massive beta blocker overdose. *Emerg Med J*. 2003; 20 (4): 393. <https://doi.org/10.1136/emj.20.4.393>
50. Assimes TL, Malcolm I. Torsade de pointes with sotalol overdose treated successfully with lidocaine. *Can J Cardiol*. 1998; 14 (5): 753–756.
51. Elonen E, Neuvonen PJ, Tarssanen L, Kala R. Sotalol intoxication with prolonged Q-T interval and severe tachyarrhythmias. *Br Med J*. 1979; 1 (6172): 1184. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6172.1184>
52. Vale JA, Kulig K. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42 (7): 933–943. <https://doi.org/10.1081/clt-200045006>
53. Love JN, Hanfling D, Howell JM. Hemodynamic effects of calcium chloride in a canine model of acute propranolol intoxication. *Ann Emerg Med*. 1996; 28 (1): 1–6. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(96\)70129-4](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(96)70129-4)
54. Prichard BN, Battersby LA, Cruickshank JM. Overdosage with beta-adrenergic blocking agents. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1984; 3 (2): 91–111.
55. Kerns W, Schroeder D, Williams C, Tomaszewski C, Raymond R. Insulin improves survival in a canine model of acute beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med*. 1997; 29 (6): 748–757. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(97\)70196-3](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(97)70196-3)
56. Manchester JH, Parmley WW, Matloff JM, Leidtke AJ, LaRaia PJ, Herman MV, et al. Effects of glucagon on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow in man and in dog. *Circulation*. 1970; 41 (4): 579–588. <https://doi.org/10.1161/01.cir.41.4.579>
57. Van den Bergh G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*. 2004; 114 (9): 1187–1195. <https://doi.org/10.1172/JCI23506>
58. Krenz JR, Kaakeh Y. An Overview of Hyperinsulinemic-Euglycemic Therapy in Calcium Channel Blocker and beta-blocker Overdose. *Pharmacotherapy*. 2018; 38 (11): 1130–1142. <https://doi.org/10.1002/phar.2177>
59. Lewis M, Kallenbach J, Germond C, Zaltzman M, Muller F, Steyn J, et al. Survival following massive overdose of adrenergic blocking agents (acebutolol and labetalol). *Eur Heart J*. 1983; 4 (5): 328–332. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061469>
60. Critchley JA, Ungar A. The management of acute poisoning due to beta-adrenoceptor antagonists. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1989; 4 (1): 32–45. <https://doi.org/10.1007/BF03259901>
61. Whitehurst VE, Vick JA, Allea FR, Zhang J, Joseph X, Balazs T. Reversal of propranolol blockade of adrenergic receptors and related toxicity with drugs that increase cyclic AMP. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999; 221 (4): 382–385. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.1999.d01196.x>
62. Lane AS, Woodward AC, Goldman MR. Massive propranolol overdose poorly responsive to pharmacologic therapy: use of the intra-aortic balloon pump. *Ann Emerg Med*. 1987; 16 (12): 1381–1383. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(87\)80425-0](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(87)80425-0)

Статья поступила / Received 31.07.2021

Получена после рецензирования / Revised 16.08.2021

Принята к публикации / Accepted 19.08.2021

Сведения об авторах

Эсауленко Анна Николаевна, клинический ординатор по специальности «кардиология». E-mail: aesaulenko95@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4940-9574

Моисеева Александра Юрьевна, клинический ординатор по специальности «кардиология». E-mail: moiseyeva.alexandra.y@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0718-5258

Иванников Александр Александрович, клинический ординатор по специальности «кардиология». E-mail: ivannikov_a95@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Братищев Игорь Викторович, врач – анестезиолог-реаниматолог, преподаватель учебного центра. E-mail: bratishchev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1050-1867

Алиджанова Хафиза Гафуровна, д.м.н., ст. преподаватель учебного центра. E-mail: doctorhafiza@mail.ru

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Алиджанова Хафиза Гафуровна. E-mail: doctorhafiza@mail.ru

Для цитирования: Эсауленко А. Н., Моисеева А. Ю., Иванников А. А., Братищев И. В., Алиджанова Х. Г. Кардиотоксичность гипотензивных препаратов (обзор литературы). Часть I. Блокаторы кальциевых каналов и β-блокаторы. Медицинский алфавит. 2021; (25):12–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-25-12-19>

About authors

Esauleiko Anna N., clinical intern with degree in Cardiology. E-mail: aesaulenko95@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4940-9574

Moiseyeva Alexandra Yu., clinical intern with degree in Cardiology. E-mail: moiseyeva.alexandra.y@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0718-5258

Ivannikov Alexander A., clinical intern with degree in Cardiology. E-mail: ivannikov_a95@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Bratishchev Igor V., anesthesiologist-resuscitator, teacher of Training Centre. E-mail: bratishchev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1050-1867

Alidzhanova Khafiza G., DM Sci, chief teacher at Training Centre. E-mail: doctorhafiza@mail.ru

Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Alidzhanova Khafiza G. E-mail: doctorhafiza@mail.ru

For citation: Esauleiko A. N., Moiseyeva A. Yu., Ivannikov A. A., Bratishchev I. V., Alidzhanova Kh. G. Cardiotoxicity with antihypertensive drugs (literature review). Part I. Calcium channel blockers and beta-blockers. Medical alphabet. 2021; (25): 12–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-25-12-19>