



Uspešno lečenje polimedikamentnog trovanja metoprololom, diltiazemom i cilazaprilom

Successful treatment of polymedamentous poisoning with metoprolol, diltiazem and cilazapril

Milan R. Radovanović*, Goran M. Miletić*, Mirjana S. Radovanović†

Klinički centar „Kragujevac“, *Centar za urgentnu medicinu,

†Centar za anesteziju i reanimaciju, Kragujevac, Srbija

Apstrakt

Uvod. Trovanje lekovima sa kardiodepresivnim dejstvom je urgentno stanje u medicini koje se, i pored savremenog terapijskog pristupa, karakteriše visokim mortalitetom. Zadesna ili namerna trovanja ovim lekovima imaju za posledicu depresiju srčane aktivnosti i kardiovaskularni kolaps. Savremenu terapiju teških trovanja beta blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala, pored nespecifične, čini i specifična antidotska terapija glukagonom, kao i primena adrenergičkih lekova, kalcijuma, inhibitora fosfodiesteraze i insulina primenjenog u obliku hiperinsulinemija/euglikemija terapije. Međutim, i pored primene savremenih lekova presudni značaji za preživljavanje teško otrovanih imaju pravovremene mere nespecifične detoksikacione terapije i kardiopulmonalne reanimacije. **Prikaz bolesnika.** U radu je prikazana bolesnica, stara 28 godina, hospitalizovana zbog kardiogenog šoka i poremećenog stanja svesti (Glazgov koma skor = 4) uzrokovanih akutnim trovanjem zbog uzimanja 2 g metoprolola (Presolol®), 1,8 g diltiazema (Cortiazem®) i 50 mg cilazaprila (Zobox®). Kod bolesnice je sprovedena produžena kardiopulmonalna reanimacija tokom prvih 16 sati hospitalizacije koja je uključivala primenu 8 L infuzionih rastvora, 17 mg adrenalina, 4 mg atropina, 4 mg glukagona i 1,6 g dopamina, uz elektrostimulaciju privremenim pejsmejkerom i primenu mehaničke ventilacije. U definisanom vremenskom periodu registrovano je normalizovanje stanja svesti, obustavljena je mehanička ventilacija, uspostavljena normalna srčana aktivnost i hemodinamska stabilnost. Tokom hospitalizacije bolesnica je lečena od lakšeg oblika pneumonije, a nakon deset dana potpuno oporavljena upućena je na kućno lečenje. **Zaključak.** Brzo pružanje prve pomoći, sprovođenje mera nespecifične detoksikacije, pravovremeno započinjanje mera kardiopulmonalne reanimacije i multidisciplinarno lečenje u jedinicama intenzivne nege značajno povećava izgleda za potpuno izlečenje bolesnika sa teškim oblicima polimedikamentoznih trovanja lekovima sa kardiodepresivnim dejstvom.

Ključne reči:

trovanje; lekovi, kombinacije; metoprolol; diltiazem; cilazapril; lečenje, urgentno.

Abstract

Introduction. Poisoning caused by drugs with cardiodepressive effects is an urgent condition in medicine which is associated with high mortality rate regardless of modern therapeutic methods. Accidental or intentional poisoning with these drugs produces heart activity depression and cardiovascular collapse as consequences. Current therapy for severe poisoning caused by beta-blockers and calcium channel blockers includes both unspecific and specific antidote therapy with glucagon, as well as application of adrenergic drugs, calcium, phosphodiesterase inhibitors and hyperinsulinemia/euglycemia therapy. However, even with the application of these drugs, prompt measures of unspecific detoxication therapy and cardiopulmonary reanimation are crucial for survival of patients with severe poisoning. **Case report.** A 28-year-old female patient was hospitalized for cardiogenic shock and altered state of consciousness (Glasgow coma score = 4), caused by acute poisoning with 2 g of metoprolol (Presolol®), 1.8 g of diltiazem (Cortiazem®) and 50 mg of cilazapril (Zobox®). Prolonged cardiopulmonary resuscitation was applied during the first 16 hours of hospitalization, including administration of crystalline solutions (8 L), 17 mg of adrenaline, 4 mg of atropine, 4 mg of glucagone and 1.6 g of dopamine, with electro-stimulation by temporary pacemaker and mechanical ventilation. In a defined time period, normalized state of consciousness was registered, mechanical ventilation was stopped and normal heart activity and hemodynamic stability were accomplished. During hospitalization the patient was treated for mild pneumonia and after ten days, completely recovered, was released and sent to home treatment. **Conclusion.** Prompt measures of cardiopulmonary resuscitation and multidisciplinary treatment in intensive care units significantly increase the chances of complete recovery of a patient with severe poisoning caused by drugs with cardiodepressive effects.

Key words:

poisoning; drug combinations; metoprolol; diltiazem; cilazapril; emergency treatment.

Uvod

Akutna trovanja predstavljaju značajan zdravstveni problem. Osobe sa akutnim trovanjima čine 3–5% ukupnog broja bolesnika lečenih u službama urgentne medicine¹. Akutna trovanja lekovima čine 40–60% svih akutnih trovanja². Kod dece najčešće je reč o zadesnim, dok su kod odraslih najčešća namerna, suicidalna trovanja^{3,4}. Češća su u ženskoj populaciji i kreću se u rasponu od 2/3 do 3/4 svih medikamentnih intoksikacija². Zadnjih godina sve veći broj trovanja lekovima registruje se kod mladih osoba, tako da se prema podacima Američkog centra za kontrolu trovanja za 2004. godinu od 2,4 miliona prijavljenih akutnih trovanja u dve trećine slučajeva radilo o osobama mladim od 20 godina^{5,6}. U poslednjih desetak godina zabeležen je značajan porast trovanja koja se manifestuju teškim poremećajima koji zahvataju različite organske sisteme i nekada se završavaju smrću otrovanih. Mortalitet kod akutnih trovanja lekovima je relativno nizak, za razliku od trovanja nelekovitim supstancama (korozivna sredstva, pesticidi, metanol) koja se karakterišu visokim mortalitetom⁷.

Trovanje lekovima za lečenje kardiovaskularnih bolesti je retko, ali se često manifestuje ozbiljnim poremećajima u funkcionisanju različitih organskih sistema i karakteriše relativno visokim mortalitetom. Podaci Američkog centra za kontrolu trovanja ukazuju da je 1989. godine registrovano 5 000 slučajeva trovanja beta blokatorima (15 sa smrtnim ishodom) i 8 300 slučajeva trovanja blokatorima kalcijumskih kanala (69 sa smrtnim ishodom). Tokom 2004. godine svako trideseto trovanje lekovima bilo je trovanje lekovima za terapiju kardiovaskularnih bolesti, pri čemu su 162 (0,2%) za posledicu imala smrtni ishod. Od ukupnog broja trovanja kardiovaskularnim lekovima 37% bila su trovanja beta-blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala⁶.

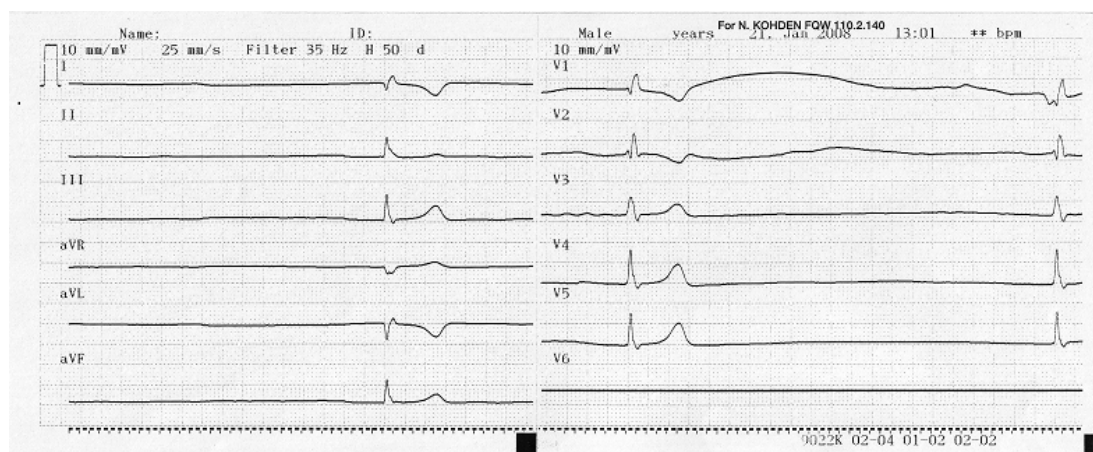
Trovanje beta blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala praćeno je poremećajima srčanog ritma, sprovdljivo-

u konverziji adenozin trifosfata (ATP) u cikloadenozni monofosfat (cAMP), aktiviranje protein-kinaze i ulazak jona kalcijuma u ćeliju. Isti krajnji efekat javlja se i kod prekomerne blokade kalcijumskih kanala što rezultuje izostankom mišićne kontrakcije. Neurološke manifestacije, pojava metaboličke acidoze, često i hiperglikemije kod težih oblika trovanja beta blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala posledica su hipoperfuzije svih tkiva, smanjenog oslobađanja insulina iz pankreasnih ćelija i izmenjenog metabolizma ugljenih hidrata^{8,9}. Depresija kardiovaskularnog sistema dodatno je potencirana kada je sa trovanjem beta blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala udružena istovremena ingestija velikih doza ACE inhibitora. Oni snižavaju krvni pritisak smanjujući nastajanje angiotenzina II i razgradnju bradikina, dok blokadom sekrecije aldosterona smanjuju retenciju natrijuma i vode u bubrezima što vodi padu cirkulišućeg volumena i krvnog pritiska.

Pojedine studije pokazuju da najveći broj medikamentnih trovanja ne zahteva produženo bolničko lečenje^{10,11}. Međutim, kombinovana trovanja lekovima sa depresivnim dejstvom na kardiovaskularni sistem, uvek zahtevaju tretman u jedinicama za intenzivno lečenje uz multidisciplinarni pristup, primenu kako nespecifične detoksikacione terapije, tako i primenu specifičnih antidota, simpatikomimetskih amina, atropina^{11,12}. Kod najtežih oblika trovanja praćenih kardiogenim šokom, respiratornom insuficijencijom, acidozom i komom potrebno je primeniti mehaničku ventilaciju, intravenski ili transtorakalni kardijalni pejsing, visoke doze insulina (hiperinsulinemijska/euglikemijska terapija), nekada i dijalizno lečenje^{8,14-16}.

Prikaz bolesnika

U Urgentni centar primljena je 28-ogodišnja bolesnica u besvesnom stanju (Glazgov koma skor = 4), sa agonalnim disanjem, nemerljivog arterijskog krvnog pritiska i sa srčanom frekvencijom manjom od 15/min (slika 1). Osam sati ranije



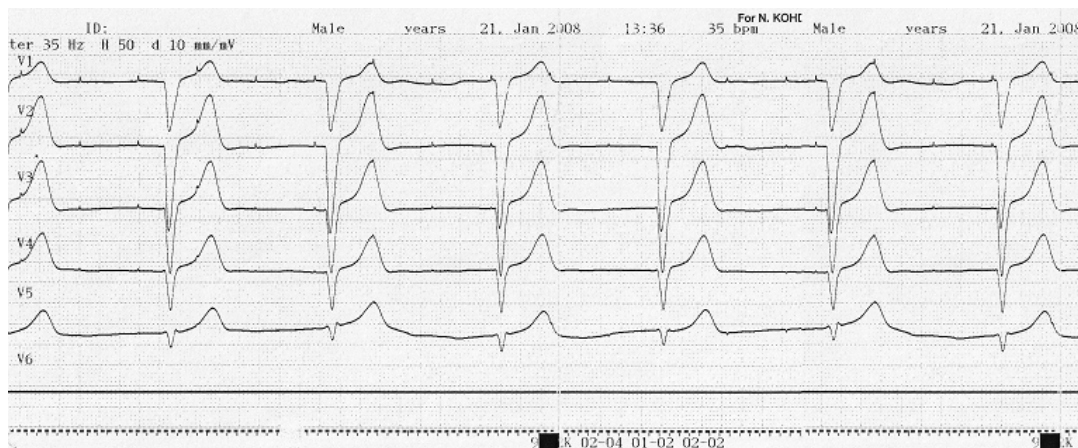
Sl. 1 – Inicijalni elektrokardiogram – ekstremna bradikardija (srčana frekvencija manja od 15/min)

sti srčanih impulsa i kontraktilne sposobnosti miokarda, odnosno pojavom sinusne bradikardije, atrioventrikularnih blokova i arterijskom hipotenzijom. Kada je beta receptor blokirana onemogućena je aktivacija Gs proteina i njegovo učešće

hospitalizovana je u regionalnu zdravstvenu ustanovu zbog samotrovanja metoprololom (2 g), diltiazemom (1,8 g) i cila-zaprilom (50 mg). Nije dobijen pouzdan podatak o tačnom vremenu ingestije navedenih lekova. Inicijalnim pregledom u

regionalnoj zdravstvenoj ustanovi nije registrovana hipotenzija niti poremećaj svesti, kao ni znaci opstrukcije protoka vazduha u disajnim putevima. Elektrokardiografskim pregle-

ventilacije, vršena je permanentna masaža predsrčanog pre-
dela, plasiran intravenski pejsmejker (nije postignuta odgo-
varajuća kaptura) (slika 2), *iv* putem je dato 20 mL kalcijum



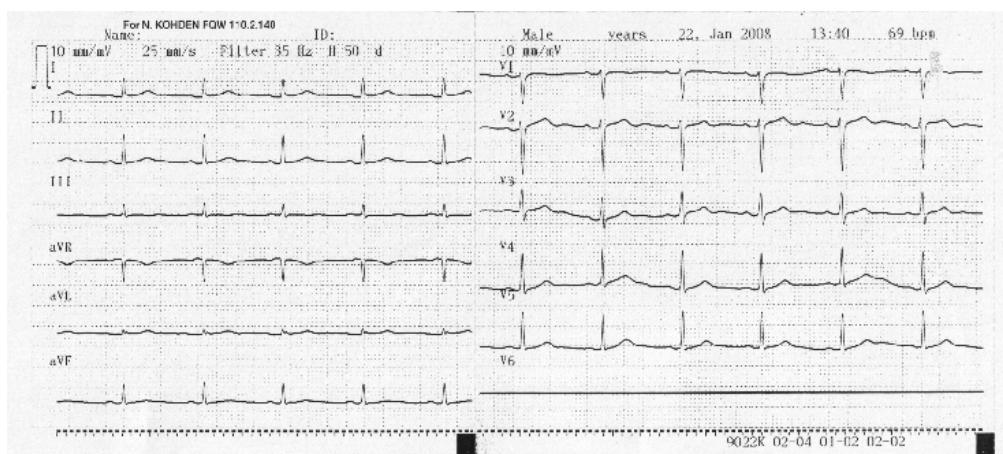
Sl. 2 – Elektrokardiografski zapis neposredno po plasiranju privremenog pejsmejкера

dom registrovana je sinusna bradikardija bez poremećaja u sprovođenju srčanih impulsa. U regionalnoj zdravstvenoj ustanovi kod bolesnice je sprovedena lavaža želuca, primenjen medicinski ugalj, bolesnica je tretirana parenteralnom primenom infuzionih rastvora. Nakon četiri sata i pored preduzetih terapijskih mera kod bolesnice je registrovana hipotenzija i somnolencija, a zatim i progresija poremećaja stanja svesti do kome. Kako i pored kontinuirane parenteralne primene infuzionih rastvora, dopamina i atropina nije registrovano kliničko poboljšanje, učinjena je endotrahejna intubacija i bolesnica je zbog refrakterne hipotenzije, razvoja kardiogenog šoka i pogoršanja neurološkog statusa upućena u Urgentni centar Kliničkog centra „Kragujevac“ radi daljeg lečenja.

Neposredno po prijemu u Urgentni centar ehokardiografskim pregledom kod bolesnice su registrovani znaci globalne hipokinezije leve komore teškog stepena (ejekciona

glukonata (10%), 300 mL rastvora natrijum bikarbonata (8,4%), 4 mg glukagona, 4 mg atropina (sukcesivno), 17 mg adrenalina (2/3 doze unutar prvih sat vremena), 20 IJ insulina kratkog dejstva (*iv* bolus).

Prvi pozitivni efekti lečenja registrovani su nakon 60 minuta, a srčana frekvencija iznad 50/min nakon 150 minuta. Narednih 16 sati registrovana je hipotenzija i elektrokardiografskim monitoringom povremeno znaci ritma AV čvora. U navedenom periodu primenjeno je 8 L infuzionih rastvora, 1 500 mg dopamina i uspostavljena je potpuna hemodinamska stabilnost. Stanje svesti normalizovano je osam sati nakon prijema, ali je zbog potrebe za sprovođenjem mehaničke ventilacije narednih nekoliko sati u *iv* infuziji primenjen midazolam. Mehanička ventilacija obustavljena je 12 sati nakon prijema, a bolesnica je ekstubirana četiri sata kasnije. Od drugog dana do kraja hospitalizacije bolesnica je imala normalan elektrokardiografski nalaz (slika 3). Ehokardiograf-



Sl. 3 – Normalan elektrokardiografski nalaz registrovan drugog dana hospitalizacije

frakcija leve komore manja od 10%), laboratorijskim pretragama znaci acidoze (pH 6,96, pO₂ 4,0 kPa, pCO₂ 25,1 kPa, BE – 18 mmol/L), hiperglikemija (27 mmol/L) i hiperkalijemija (5,7 mmol/L). Odmah je započeta primena mehaničke

skim pregledom izmerena ejekciona frakcija leve komore, 4 sata nakon prijema u Urgentni centar, iznosila je 42%, a od drugog dana do kraja hospitalizacije iznad 55%. Nije dobijen podatak o ranijem prisustvu bilo kog oboljenja srca kod bo-

lesnice. Bolesnica je tokom hospitalizacije lečena od blažeg oblika pneumonije. Pulmoangiografskim pregledom isključeno je postojanje plućnog tromboembolizma. Zbog naknadno dobijenog podatka da je pre pokušaja samoubistva bila žrtva porodičnog nasilja bolesnica je tokom hospitalizacije bila podvrgnuta psihoterapijskom tretmanu. Bolesnica je nakon deset dana, potpuno oporavljena, hemodinamski i respiratorno stabilna, upućena na kućno lečenje.

Diskusija

Beta blokatori, blokatori kalcijumskih kanala i ACE inhibitori predstavljaju najznačajnije grupe kardiovaskularnih lekova. Trovanje ovim lekovima dovodi do teške depresije kardiovaskularnog sistema koja se manifestuje refrakternom hipotenzijom, sinusnom bradikardijom, poremećajima AV sprovođenja i kardiogenim šokom^{9,17,18}.

Slične kliničke manifestacije trovanja beta-blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala proizilaze iz mehanizma delovanja ovih lekova. Naime, kada je beta receptor blokiran onemogućeno je učešće G-proteina u konverziji ATP u ciklični cAMP i aktiviranje protein-kinaze, što rezultuje smanjenjem koncentracije kalcijuma neophodnog za mišićnu kontrakciju. Blokada kalcijumskih kanala dovodi do smanjenja srčane frekvencije i kontraktilnosti miokarda, periferne vazodilatacije i smanjenja oslobađanja inulina iz pankreasnih ćelija. ACE inhibitori dovode do hipotenzije smanjenjem sinteze angiotenzina II i razgradnje bradikininina, kao i blokadom sekrecije aldosterona. Efekti udružene primene toksičnih doza ovih lekova na centralni nervni sistem posledica su direktnog delovanja lekova (liposolubilni beta blokatori), kao i smanjene perfuzije mozga i acidoze.

I pored primene savremene terapije udružena primena beta-blokatora, blokatora kalcijumskih kanala i ACE inhibitora često za posledicu ima smrtni ishod⁸. Inicijalna terapija blažih oblika trovanja ovim lekovima podrazumeva gastrointestinalnu dekontaminaciju i primenu aktivnog uglja. Kod težih oblika trovanja praćenih izraženom bradikardijom, hipotenzijom, poremećajem svesti i smetnjama disanja neophodne su mere kardiopulmonalne resuscitacije, arteficialne ventilacije, primena specifičnih antidota i korekcija teških metaboličkih i elektrolitskih poremećaja. Dosadašnja saznanja o primeni antidota u lečenju trovanja beta blokatorima i blokatorima kalcijumskih kanala bazirana su na iskustvima studija na životinjama i prikazima slučajeva težih trovanja ovim lekovima. Terapija trovanja beta blokatorima podrazumeva primenu beta agonista, glukagona, kalcijuma i inhibitora fosfodiesteraze. Prva iskustva o uspešnoj primeni glukagona u lečenju trovanja beta blokatorima datiraju iz osamdesetih godina prošlog veka¹⁹. Terapija glukagonom postaje dostupnija zadnjih desetak godina, od kada se on može proizvesti primenom rekombinantne tehnologije. Glukagon aktivira adenil ciklazu u srčanom mišiću direktnom aktivacijom G-proteina i kada se primeni *iv* bolusom u dozi od 50–150 µg/kg dovodi do pozitivnog inotropnog i hronotropnog efekta za nekoliko minuta¹². Iskustva kliničara pokazuju da u lečenju trovanja blokatorima kalcijumskih kanala pored primene tradicionalnih antidota kao što su kalcijum, glukagon,

adrenergički lekovi (dopamin, adrenalin), inhibitori fosfodiesteraze, značajan pozitivan efekat ima primena insulina (primenjen u malim dozama ili u obliku hiperinsulinemija/euglikemija terapije)^{8,9,14,17}. Primena ove terapije zasniva se na činjenici da beta blokatori i blokatori kalcijumskih kanala smanjuju lipolizu, glikogenolizu, oslobađanje insulina, što rezultuje hiperglikemijom i alteracijom metabolizma miokarda. Naime, dokazano je da u lekovima izazvanom šoku energetski supstrat slobodnih umesto miokarda, masnih kiselina, postaju ugljeni hidrati¹⁵. Primena kardijalnog pejsinga, iako neophodna, kod trovanja ovim lekovima nije dovoljna jer se ne postiže uvek zadovoljavajuća električna kaptura, a ako je ona i odgovarajuća, ne rezultuje uvek adekvatnom kontraktilnošću miokarda zbog intracelularnog deficita kalcijuma, neophodnog za mišićnu kontrakciju⁸.

Kod prikazane bolesnice i pored pravovremene primene nespecifične detoksikacione terapije, došlo je do pojave insuficijencije različitih organskih sistema. Iako inicijalno nisu primenjene velike količine rastvora glukoze, niti je bolesnica ranije lečena od šećerne bolesti, pri prijemu u Urgentni centar registrovane su vrednosti glikemije od 27 mmol/L. Ovaj poremećaj shvaćen je kao posledica blokirajućeg dejstva kalcijum antagonista, čime je sprečen influks kalcijuma u beta ćelije i oslobađanje insulina. I drugi autori pokazuju da se kod bolesnika koji su se trovali blokatorima kalcijumskih kanala često javlja značajna hiperglikemija^{8,9}. Mi smo i pored registrovane hiperglikemije u lečenju upotrebili glukagon koji ima kontrainsularno dejstvo, kako bi aktivirali adenil ciklazu i doveli do pozitivnog inotropnog i hronotropnog efekta na miokardu deprimiranom lekovima. Nismo imali na raspolaganju inhibitore fosfodiesteraze, iako bi njihova primena kod bolesnika sa ovako teškom depresijom srčane aktivnosti svakako bila opravdana. Težak poremećaj svesti koji se razvio kod bolesnice posledica je delom razvoja hipotenzije, šoka i acidoze, ali verovatno i direktne depresije centralnog nervnog sistema metoprololom koji ima umerenu lipofilnost i primenjen u visokim dozama prolazi krvno-moždanu barijeru.

Registrovali smo pozitivne efekte primene konvencionalnog lečenja (udružena primena raspoloživih antidota, kardijalnog pejsinga, visokih doza insulina, rastvora glukoze i mehaničke ventilacije) bolesnice otrovane beta blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala i ACE inhibitorima. Iskustva drugih autora pokazuju da kada primena konvencionalnog tretmana nije dovoljna za uspešno lečenje ovakvih bolesnika sa multiorganskom insuficijencijom, treba primeniti metode za brzo eliminisanje navedenih lekova iz organizma kao što su hemoperfuzija aktivnim ugljem ili kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija, a kardiogeni šok izazvan lekovima rešavati primenom intraaortne balon pumpe ili ekstrakorporalne cirkulacije^{16,20–22}.

Naše iskustvo pokazuje da pravovremena primena nefarmakoloških mera lečenja, raspoloživih antidota i mehaničke ventilacije može rezultovati potpunim oporavkom bolesnika sa teškim oblikom polimedikamentnog trovanja beta-blokatorima, blokatorima kalcijumskih kanala i ACE inhibitorima, komplikovanog kardiogenim šokom, acidozom i komom.

Zaključak

Nekritična primena beta blokatora, blokatora kalcijumskih kanala i ACE inhibitora, a naročito trovanje ovim lekovima, može dovesti do teških poremećaja različitih organskih sistema, ozbiljne depresije kardiovaskularnog sistema i smrti.

Nakon promptnog pružanja prve pomoći otrovanima, sprovođenja lavaže želuca i primene aktivnog uglja, neopho-

dno je bolesnike koji su ingestirali veće količine beta blokatora, kalcijumskih antagonista i ACE inhibitora odmah transportovati u zdravstvenu ustanovu koja ima mogućnosti primene savremenih metoda lečenja.

Multidisciplinarno lečenje u jedinicama intenzivne nege značajno povećava izgleda za potpuno izlečenje bolesnika sa teškim oblicima polimedikamentnih trovanja lekovima sa kardiodepresivnim dejstvom.

L I T E R A T U R A

1. *Kretzschmar M.* Poisoning with sleep supporting drugs. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2001; 95(1): 45–9. (German)
2. *Jaraczewska W, Czerczak S.* The pattern of acute poisonings in Poland. *Vet Hum Toxicol* 1994; 36(3): 228–33.
3. *Aïtal F, Dehbi F, Slaoui B.* Acute drug poisonings in children in a general pediatric service (epidemiologic profile). *Rev Med Suisse Romande* 1998; 118(6): 543–6. (French)
4. *Juárez-Aragón G, Castañón-González JA, Pérez-Morales AJ, Montoya Cabrera MA.* Clinical and epidemiological characteristics of severe poisoning in an adult population admitted to an intensive care unit. *Gac Med Mex* 1999; 135(6): 669–75. (Spanish)
5. *Czeizel AE.* Budapest Registry of Self-poisoned Patients. *Mutat Res* 1994; 312(2): 157–63.
6. *Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Reid N, Younis J, et al.* 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005; 23(5): 589–666.
7. *Stein MD, Bonanno J, O'Sullivan PS, Wachtel TJ.* Changes in the pattern of drug overdoses. *J Gen Intern Med* 1993; 8(4): 179–84.
8. *Kerns W 2nd.* Management of beta-adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25(2): 309–31.
9. *Shepherd G.* Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63(19): 1828–35.
10. *Nogué S, Marruecos L, Nolla J, Monteís J, Ferrer A, Civeira E.* The profile evolution of acute severe poisoning in Spain. *Toxicol Lett* 1992; 64–65 Spec No: 725–7.
11. *Radovanović RM, Pantović BS.* Acute drugs poisonings in adults of Kragujevac region. *Medicus* 2001; 2(2): 36–9. (Serbian)
12. *Bailey B.* Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41(5): 595–602.
13. *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(2): 196–200.
14. *Mégarbane 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(4): 215–22.
15. *Patel NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G.* Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: a review. *Am J Crit Care* 2007; 16(5): pp 498–503.
16. *Pfänder M, Casetti PG, Azcolini M, Baldi ML, Valli A.* Successful treatment of a massive atenolol and nifedipine overdose with CVVHDF. *Minerva Anestesiol* 2008; 74(3): 97–100.
17. *Hasin T, Leibowitz D, Antopolsky M, Chajek-Shaul T.* The use of low-dose insulin in cardiogenic shock due to combined overdose of verapamil, enalapril and metoprolol. *Cardiology* 2006; 106(4): 233–6.
18. *Reingardienė D.* Beta-adrenergic receptor blocker poisoning. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(7): 587–93. (Lithuanian)
19. *Ward DE, Jones B.* Glucagon and beta-blocker toxicity. *Br Med J* 1976; 2(6028): 151.
20. *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(11): 1344–8.
21. *Mégarbane B, Deye N, Baud FJ.* Extracorporeal life support for poisonings with cardiotoxicants. *Rev Prat* 2008; 58(8): 855–60. (French)
22. *Baud FJ, Mégarbane B, Deye N, Leprince P.* Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care* 2007; 11(2): 207.

Rad primljen 15. I 2009.