

# Intoxikace blokátory kalciových kanálů

Marek Pecha

Ústav farmakologie Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Intoxikace blokátory kalciových kanálů nejsou i přes jejich široké využití časté, ale jsou závažné a mají vysokou smrtnost. Při každé intoxikaci by se mělo pátrat po příčině, aby se zabránilo jejímu opakování. To je mimořádně významné u požití léků v suicidálním úmyslu. Projevem otravy bývá nejčastěji hypotenze, často doprovázená i hyperglykemií. Ovlivnění srdeční frekvence závisí na konkrétní léčivé látce a požití dávce. V léčbě se k pacientovi přistupuje individuálně podle závažnosti intoxikace, klinického stavu a komorbidit – od observace a střevní dekontaminace, přes specifickou terapii – podávání kalcia a inzulínu až po přístupy vyhrazené pro nejzávažnější stavy, jako je podpora vazopresory a připojení na ECMO.

**Klíčová slova:** blokátory kalciových kanálů, intoxikace, terapie.

## Calcium channel blocker intoxications

Calcium channel blocker intoxications are not common despite their widespread use, but are often severe and have a high mortality. In any intoxication, the cause should be investigated to prevent recurrence. This is particularly relevant for suicidal intent. Hypotension is the most common manifestation of poisoning, often accompanied by hyperglycaemia. The effect on heart rate depends on the specific drug and the dose ingested. The treatment is individually tailored according to the severity of intoxication, clinical condition and comorbidities – from observation and intestinal decontamination, through specific therapy – calcium and insulin administration to approaches reserved for the most serious conditions such as vasopressors administration and ECMO therapy.

**Key words:** calcium channel blockers, poisoning, treatment.

## Úvod

Blokátory kalciových kanálů jsou velice často využívané léky s největším uplatněním v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Mechanismem jejich působení, jak již název napovídá, je blokáda vápníkového kanálu typu L. Blokáda vápníkového kanálu zabrání vstupu  $\text{Ca}^{2+}$  iontu do svalové buňky a následné kontrakci. Ve svalovině cév je důsledkem vazodilatace a z toho plynoucí snížení krevního tlaku (1).

Na základě selektivity se blokátory kalciového kanálu dělí do dvou základních skupin. První a dominantní skupinou jsou selektivní blokátory kalciových kanálů s převážně vaskulárním účinkem (dihydropyridinové deriváty).

Jejím nejvýznamnějším zástupcem je amlodipin tvořící více než polovinu spotřeby celé skupiny (2). Dihydropyridiny jsou využívány především v léčbě arteriální hypertenze, kde se řadí spolu s ACE inhibitory mezi léky první linie (3).

Druhá skupina jsou selektivní blokátory kalciových kanálů s přímým kardiálním účinkem (fenylalkylaminy a benzothiazepiny). Od dihydropyridinů je odlišuje vliv na L-kanály v myokardu, kde působí negativně inotropně a dromotropně. Hlavním zástupcem skupiny je verapamil, který v současnosti spíše než v léčbě hypertenze nachází uplatnění jako antiarytmikum kontrolující frekvenci u fibrilace síní (4).

Intoxikace blokátory kalciových kanálů nejsou naštěstí i přes své široké rozšíření časté, nicméně mohou mít klinicky závažné projevy a vysokou smrtnost (5, 6) (Tab. 1).

## Příčiny

Pro příčiny intoxikací blokátory kalciových kanálů nejsou dostupná přesná data. V ročních reportech toxikologických center v USA a českého Toxikologického informačního střediska, kde otravy léčivými obecně tvoří více než třetinu všech případů, dominují ze všech otrav neúmyslná intoxikace a léčebný omyl (7, 8). Poté následují intoxikace v sebevražedném úmyslu. Ten také často vystupuje v různých kazuistikách, kde je mnohdy požitá vysoká dávka léků

a není ani ojedinělé požití více druhů léčiv zaráz (9, 10). Za zmínku stojí významná interakce non-dihydropyridinových blokátorů vápníkových kanálů s betablokátory. Při společném podání hrozí riziko velice závažné bradykardie, někdy bohužel až fatální (11, 12, 13).

## Projevy

Příznaky intoxikace se mohou mírně odlišovat zejména v ovlivnění myokardu jednotlivými látkami. Při předávkování dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů dochází k hypotenzi na podkladě vazodilatace, často následovanou reflexní tachykardií. U fenylalkyaminů (verapamil) a benzothiazepinů (diltiazem) dochází rovněž k hypotenzi, která je ale na rozdíl od předchozí skupiny doprovázena bradykardií. Bradykardie je v tomto případě způsobena přímým kardiodepresivním působením na myokard. Snížení tepové frekvence bylo nicméně pozorováno i při intoxikacích velmi vysokými dávkami dihydropyridinů, kde vlivem vysoké dávky dojde ke ztrátě selektivity k cévám a projeví se i negativní působení na myokard (14). Při elektrokardiografickém vyšetření mohou být kromě poruch rytmu přítomny i poruchy převodu, zejména AV blok různého stupně (15).

U některých pacientů může dojít k rozvoji stavu podobnému ARDS na podkladě nekar-diálního plicního edému. Jeho patogeneze není zcela objasněna, při echokardiografickém vyšetření je funkce levé komory normální. Předpokládá se možné přímé působení blokátorů kalciového kanálu na zvýšení kapilárního hydrostatického tlaku nebo zvýšení kapilární permeability (16).

Dalším projevem intoxikace bývá hyperglykemie. Patofyziologickým procesem vedoucím k hyperglykemii je zablokování vápníkových kanálů typu L v pankreatu. Blokáda kanálů a zabránění vstupu vápníku do beta buněk vyvolává poruchu sekrece inzulinu, vede k hypoinzulinemii a hyperglykemii (17). Dle některých autorů závažnost hyperglykemie může korelovat se závažností otravy (18).

Hypoinzulinemie a blokáda vápníkových kanálů v myokardu vede ke snížení inotropie. Snížená inotropie se projeví srdečním selháním, šokovým stavem a v nejzávažnějších případech se rozvíjí multiorgánové selhání a dochází k úmrtí (19, 20).

**Tab. 1.** Přehled farmakokinetických vlastností blokátorů kalciových kanálů (Převzato dle: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, eds. *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice*. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011)

Léčivo	Plazmatická koncentrace (mg/l)		
	Terapeutická	Toxická	Letální
<b>Non-dihydropyridiny</b>			
Verapamil	(0,01–) 0,02–0,25 (–0,4)	1	2,5; 0,9; 3,9; 85
Diltiazem	0,03–0,13 (–0,25)	0,8–1	2–6; 7; 8
<b>Dihydropyridiny</b>			
Amlodipin	0,003–0,015	0,088	0,1–0,2
Felodipin	0,001–0,012	0,01	
Lerkanidipin	0,0001–0,01	0,28	
Nifedipin	0,01–0,2		0,15; 1,2; 5,4
Nimodipin	0,01–0,05		
Nitrendipin	(0,005–) 0,01–0,05		

**Tab. 2.** Terapeutické a toxické koncentrace vápníkových blokátorů (Převzato dle: Schulz M, Schmoltdt A, Andresen-Streichert H, Iversen-Bergmann S. *Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics*. Crit Care. 2020;24(1):195. Published 2020 May 6.)

Léčivo	Distribuční objem (l/kg)	Vazba na proteiny	Poločas (h)	Interakce na CYP (závažnost/ rychlost nástupu)
<b>Non-dihydropyridiny</b>				
Verapamil	3–5	87		nízká/pomalá
Diltiazem	4–7	80	25–65	nízká/pomalá
<b>Dihydropyridiny</b>				
Amlodipin	21	98	40–50	nízká/pomalá
Felodipin	8–14	99	10–15	střední/rychlá
Nifedipin	1–2	95	2	nízká/pomalá
Nimodipin	2	98	2–3	střední/rychlá
Nitrendipin	5–6	98	3–4	střední/rychlá

Při diagnostických rozpácích je možné pomocí kapalinové chromatografie přímo stanovit koncentraci kalciového blokátoru v plazmě (21). Nicméně měření plazmatických koncentrací není prováděno běžně a diagnóza je nejčastěji stanovena na základě anamnézy a klinického nálezu (22) (Tab. 2).

## Léčba

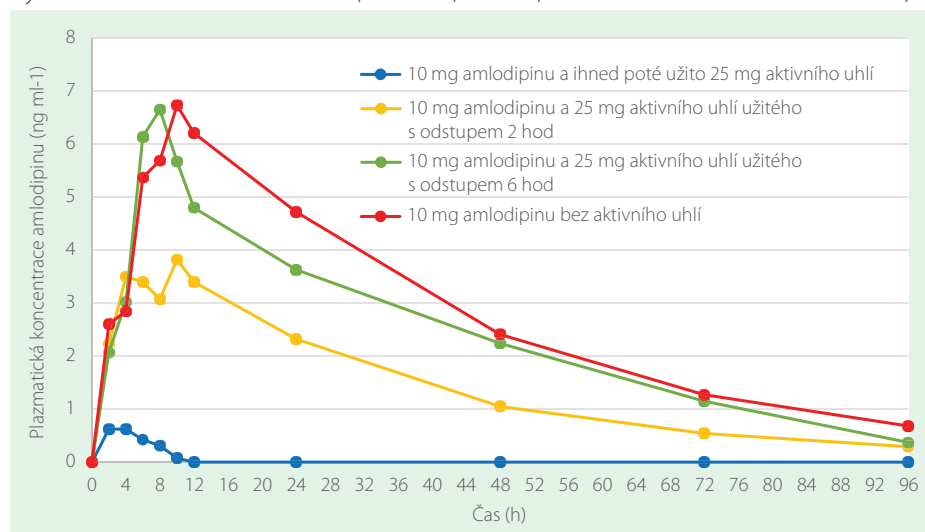
I přes závažnost intoxikací kalciovými blokátory, neexistují v ČR jednotné doporučené postupy, jak k předávkovanému pacientovi přistupovat. V roce 2005 bylo sestaveno doporučení pro toxikologická centra USA, které se věnuje přednemocniční péči u intoxikací blokátory kalciových kanálů (23) a v roce 2017 na tato doporučení navázal panel expertů z Evropy a Ameriky. Ten sestavil doporučení pro terapii intoxikace kalciovými blokátory u hospitalizovaných dospělých (24). Limitace těchto doporučení spočívají v nedostatku studií, kdy většina dat byla získána z kazuistik, sérií případů nebo je jen konsenzem odborníků. V kazuistikách nebo jejich sériích jsou popsány jednotlivé terapeutické intervence

u intoxikací blokátory kalciových kanálů, bohužel ale nemáme srovnávací studie, které by porovnávaly účinnost jednotlivých intervencí navzájem (24).

U asymptomatických pacientů, kteří požíli potenciálně toxickou dávku, je doporučena observace a dekontaminace. Délka observace asymptomatického pacienta by měla být individuální v závislosti na formě požitého přípravku a komorbiditách. U přípravku s okamžitým uvolňováním je rozvoj příznaků po více než 6 hodinách od požití nepravděpodobný, u přípravků s prodlouženým uvolňováním je tato doba prodloužena na 12–24 hodin (23).

Pro dekontaminaci gastrointestinálního traktu je lékem volby aktivní uhlí, které dokáže výrazně omezit vstřebávání léků. Pro jeho účinnost je zásadní včasné podání. Ve studii (25), kdy bylo podáno aktivní uhlí bezprostředně po užití amlodipinu, došlo k redukci absorpce o 99%, po 2 hodinách k 49% redukci a při podání aktivního uhlí s odstupem 6 hodin po užití amlodipinu byla vstřebaná dávka snížena již pouze o 15% (Obr. 1).

**Obr. 1.** Plazmatické koncentrace amlodipinu po užití amlodipinu a aktivního uhlí s různými časovými odstupy (převzato dle: Prevention of amlodipine absorption by activated charcoal: effect of delay in charcoal administration Laine K, Kivistö KT, Laakso I, Neuvonen PJ. Br J Clin Pharmacol. 1997)



Názory na vyvolávání zvracení nebo výplach žaludku nejsou jednoznačné. Je poukazováno na možné oddálení podání aktivního uhlí a také na riziko podráždění bloudivého nervu, jehož stimulace může působit kardiodepresivně. U otrav obecně je výplach žaludku doporučován, pokud je proveden do hodiny od požití. Avšak někteří autoři popisují efekt i po 6 hodinách od požití léků, zejména pokud zpomalují žaludeční peristaltiku (26). V případě požití velkého množství zejména retardovaných tablet může dojít až k formaci bezoáru (27, 28), který může přetrvávat velmi dlouhou dobu. V literatuře byl popsán případ bezoáru nalezeného u pacienta s peptickou strikturou rok po ukončení léčby nifedipinem s prodlouženým uvolňováním (29).

U pacientů, kteří jsou symptomatictí, je v první linii léčby možné zvolit několik přístupů nebo jejich kombinaci. Lékem volby je podání vápníku (intravenózně 10–20 ml 10% CaCl<sub>2</sub> nebo 30–60 ml 10% calcium glukonátu, opakované po 10–20 minutách).

V případě, že je přítomna dysfunkce myokardu, je doporučeno podávat vysoké dávky inzulinu (bolus 1 IU/kg následovanou infuzí 1 IU/kg/h) za korekce kalemie a glykemie s cí-

lem udržet normoglykemií. Hyperinzulinemie napomáhá zlepšit kontraktilitu myokardu a zlepšuje hemodynamiku i u pacientů bez potvrzené myokardiální dysfunkce (24).

Pokud je přítomen šokový stav a vyžadována podpora vazopresory, panel expertů doporučuje podávání noradrenalinu, případně adrenalinu. Dopamin na základě nekonzistentních dat ze sérií kazuistik není doporučen. Pro léčbu symptomatické bradykardie může být použit atropin 0,5 mg intravenózně po 3–5 minutách.

U závažnějších stavů nesmíme opomenout iniciační resuscitační péči – zajištění dýchacích cest, oxygenaci a ventilaci. Neméně významná je též tekutinová výzva, kdy by parenterální podávání tekutin mělo pokračovat, pokud pacient reaguje zlepšením hemodynamiky.

V případě nedostatečné odpovědi na první linii léčby může být léčba inzulinem titrována až na 10 IU/kg/h za udržení normoglykemie. Při přetrvávající bradykardii nebo vyšším stupni AV blokády je vhodné přistoupit ke kardiostimulaci. Doporučeno je začít transkutánní kardiostimulací. V případě, kdy je potřeba kardiostimulace po delší dobu, je na místě stimulace transvenózní (30).

Jako rescue terapie se dá využít podání intravenózních lipidových emulzí. Lipidové emulze mohou přispívat k hemodynamické stabilitě, nicméně odezva na jejich podání je individuální. Předpokládaným mechanismem jejich působení je tvorba lipidové fáze v cévním kompartmentu vyvolávající gradient pro lipofilní léčiva. Ta se po koncentračním gradientu přesouvají z tkání do krve. Dalším mechanismem působení může být i zvýšení koncentrace vápníku uvnitř myocytů vedoucím k pozitivně inotropnímu efektu (31). Lipidové emulze by neměly být použity v první linii léčby, protože mohou vlivem změněné distribuce zvýšit absorpci léčiv z gastrointestinálního traktu.

Poslední možností v případě šoku s významnou kardiogenní složkou nereagujícího na terapii je připojení pacienta na mimotělní oběh.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny jsou blokátory kalciových kanálů nedialyzovatelné, a proto hemodialýza není doporučována (32). Jako vhodná eliminační metoda se jeví recirkulační systém molekulárního adsorbentu (MARS), který pomalu proniká i do klinické praxe. Nachází uplatnění zejména u jaterního selhání, ale může být využit i u intoxikací léky (33).

## Závěr

I přesto, že intoxikace blokátory kalciových kanálů nejsou časté, je třeba zohlednit je v diferenciální diagnostice a včasné zvolit optimální terapeutický postup. Tím se sníží šance progresu do závažného stavu a úmrtí pacienta. Stejně jako u jiných otrav je užitečné kontaktovat toxikologické centrum, které s nimi má zkušenost a dokáže poradit s terapií na míru pro daného pacienta. Samozřejmě by také mělo být pát-rání po příčině intoxikace a intervence vedoucí k prevenci jejího opakování. Zvláště pak každý pacient, u kterého došlo k intoxikaci v rámci sebevražedného úmyslu, by měl být následně v péči zkušeného psychiatra.

Dedikace: IGA\_LF\_2023\_004

## LITERATURA

1. Frishman WH. Calcium channel blockers: differences between subclasses. Am J Cardiovasc Drugs. 2007;7:17-23.
2. Zdroj SÚKL <https://www.sukl.cz/leciva/rok-2022>.
3. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Rosolová Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze & kardiiovaskulární prevence 2022 č.2.
4. Fiala M, Haman L, Čihák R. Doporučení ESC pro diagnosti-

- ku a léčbu fibrilace síní, 2020. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2021;63:135-161.
5. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2021 Annual Report of the National Poison Data System® (NPDS) from America's Poison Centers: 39th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2022;60(12):1381-1643.
6. Matalova P, Buchta M, Drietomska V, et al. Acute drug intoxication in childhood: a 10-year retrospective observatio-

- nal single-centre study and case reports. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2023;167(3):294-302.
7. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2021 Annual Report of the National Poison Data System® (NPDS) from America's Poison Centers: 39th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2022;60(12):1381-1643.
8. [https://www.tis-cz.cz/images/stories/PDFs/zprava\\_o\\_cinnosti\\_TIS\\_2022.pdf](https://www.tis-cz.cz/images/stories/PDFs/zprava_o_cinnosti_TIS_2022.pdf).

9. Stanek EJ, Nelson CE, DeNofrio D. Amlodipine overdose. *Ann Pharmacother.* 1997;31(7-8):853-856.
10. Pecha M, Halouzka V, Daniš L, et al. Otrava lerkandipinem. *Klin Farmakol Farm.* 2022;36(3):115-117.
11. Minish T, Herd A. Symptomatic bradycardia secondary to interaction between topical timolol maleate, verapamil, and flecainide: a case report. *J Emerg Med.* 2002;22(3):247-249.
12. Saedder EA, Thomsen AH, Hasselstrøm JB, et al. Heart insufficiency after combination of verapamil and metoprolol: A fatal case report and literature review. *Clin Case Rep.* 2019;7(11):2042-2048.
13. Pringle SD, MacEwen CJ. Severe bradycardia due to interaction of timolol eye drops and verapamil. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6565):155-156.
14. SPC přípravku Kapidin. Available from: <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC7512.pdf>.
15. Amorim S, Dias P, Rocha G, et al. Poisoning with calcium channel blockers--a case report and review of the literature. *Rev Port Cardiol.* 2001;20(12):1249-1257.
16. Brass BJ, Winchester-Penny S, Lipper BL. Massive verapamil overdose complicated by noncardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med.* 1996;14(5):459-461.
17. Kline JA, Raymond RM, Schroeder JD, et al. The diabetogenic effects of acute verapamil poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;145(2):357-362.
18. Levine M, Boyer EW, Pozner CN, et al. Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2071-2075.
19. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, et al. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(4):277-283.
20. Osman AF, Prasad RM, Marein S, et al. Multi-organ dysfunction as a presentation of calcium channel blocker intoxication. *BMJ Case Rep.* 2022;15(1):e245711.
21. Alsarra IA. High-performance liquid chromatographic method for quantitative determination of amlodipine in human plasma and pharmaceutical dosage form and its application to pharmacokinetic studies. *J Chromatogr Sci.* 2009;47(10):863-867.
22. Barrueto F. "Calcium Channel Blocker Poisoning." UpToDate, May 2023, [www.uptodate.com/contents/calcium-channel-blocker-poisoning](https://www.uptodate.com/contents/calcium-channel-blocker-poisoning) (cited 7. 12. 2023).
23. Olson KR, Erdman AR, Woolf AD, et al. American Association of Poison Control Centers. Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43(7):797-822.
24. St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, et al. Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med.* 2017;45(3):e306-e315.
25. Laine K, Kivistö KT, Laakso I, et al. Prevention of amlodipine absorption by activated charcoal: effect of delay in charcoal administration. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;43(1):29-33.
26. Večeřa R, Ondra P, Jezdinský J, et al. Výplach žaludku při perorální intoxikaci--sporné pohledy na problematiku [Gastric lavage after peroral intoxication--controversial views]. *Cas Lek Cesk.* 2015;154(4):174-175.
27. Hopkins LE, Sunkersing J, Jacques A. Too many pills to swallow: A case of a mixed overdose. *J Intensive Care Soc.* 2017;18(3):247-250.
28. Taylor JR, Streetman DS, Castle SS. Medication bezoars: a literature review and report of a case. *Ann Pharmacother.* 1998;32(9):940-946.
29. Niezabitowski LM, Nguyen BN, Gums JG. Extended-release nifedipine bezoar identified one year after discontinuation. *Ann Pharmacother.* 2000;34(7-8):862-864.
30. Doukky R, Bargout R, Kelly RF, et al. Using transcutaneous cardiac pacing to best advantage: How to ensure successful capture and avoid complications. *J Crit Illn.* 2003;18(5):219-225.
31. Rothschild L, Bern S, Oswald S, et al. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010;18:51.
32. Wong A, Hoffman RS, Walsh SJ, et al. Extracorporeal treatment for calcium channel blocker poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59(5):361-375.
33. Beyls C, Malaquin S, Huette P, et al. Hemodynamic impact of molecular adsorbent recirculating system in refractory vasoplegic shock due to calcium channel blocker poisoning. *Int J Artif Organs.* 2021;44(12):944-951.