

Современный взгляд на лечение острых отравлений блокаторами кальциевых каналов

А.Ю. Симонова^{1, 2, 3} ✉, К.К. Ильяшенко^{1, 3}, М.М. Поцхверия^{1, 2}, М.В. Белова^{1, 2}, Л.Р. Асанова¹

Отделение острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

129090, Российская Федерация, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства России»

119435, Российская Федерация, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А

✉ Контактная информация: Анастасия Юрьевна Симонова, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: simonovaau@sklif.mos.ru

ВВЕДЕНИЕ

В начале XXI века изменилась структура острых экзотоксикозов, в частности, отмечено увеличение числа отравлений лекарственными средствами, влияющими преимущественно на сердечно-сосудистую систему, в том числе блокаторами кальциевых каналов. В настоящий момент нет четкого алгоритма лечения данной группы пациентов.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность методов лечения острых отравлений блокаторами кальциевых каналов по данным литературы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск отечественных публикаций проводился в базе данных eLibrary, зарубежных — в базах MEDLINE/PubMed, Google Scholar за период 2010 — февраль 2022 годов, а также среди ранее опубликованных работ, которые не имеют современных аналогов. В качестве поискового запроса использовались термины согласно официальным терминам MeSH: "calcium channel blockers" OR "Blockers, Calcium Channel" OR "Calcium Channel Antagonists" AND "poisoning".

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данном обзоре приведены сведения о механизме действия, клинической картине, диагностике отравлений блокаторами кальциевых каналов, а также результатах применения различных методов лечения при данной патологии.

ВЫВОДЫ

Обобщая полученные данные, можно схематично представить алгоритм лечения больных с острыми отравлениями блокаторами кальциевых каналов. После очищения желудочно-кишечного тракта и начала инфузионной терапии следует проводить патогенетическое лечение с применением препаратов кальция, в последующем при нестабильной гемодинамике показано назначение вазопрессоров и препаратов инотропного действия, и в случаях отсутствия положительной динамики подключать инсулинотерапию. Однако следует отметить, что такая схема носит ориентировочный характер, отражая узловые моменты. В целом указанная проблема остается открытой и требует проведения дальнейших многоцентровых исследований.

Ключевые слова:

отравление блокаторами кальциевых каналов, токсикология, острые отравления, блокаторы кальциевых каналов, инсулинотерапия

Ссылка для цитирования

Симонова А.Ю., Ильяшенко К.К., Поцхверия М.М., Белова М.В., Асанова Л.Р. Современный взгляд на лечение острых отравлений блокаторами кальциевых каналов. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2024;13(2):269–279. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-2-269-279>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада
АД — артериальное давление
БКК — блокаторы кальциевых каналов
ВА ЭКМО — вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЖЭ — жировые эмульсии
МС — метиленовая синь
САД — среднее артериальное давление
ХТИ — химико-токсикологическое исследование

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦВД — центральный венозный доступ
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиографическое исследование
ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭхоКГ — эхокардиография
PiCCO — Pulse Integral Contour Cardiac Output

АКТУАЛЬНОСТЬ

В начале XXI века изменилась структура острых экзотоксикозов, в частности отмечено увеличение числа отравлений лекарственными средствами, влияющими преимущественно на сердечно-сосудистую систему, в том числе блокаторами кальциевых каналов (БКК) [1–5]. БКК в силу механизмов их действия применяют как антиаритмические, гипотензивные и антиангинальные средства при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы [6]. На протяжении многих лет они показали высокую гипотензивную и профилактическую эффективность в отношении мозговых инсультов, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и др. [7]. Широкое применение БКК с лечебной целью, зачастую неконтролируемое, и свободный доступ в продаже приводят к отравлениям случайного и суицидального характера, нередко сопровождающимся развитием тяжелых осложнений, в отдельных случаях со смертельным исходом [8].

Несмотря на достаточное количество сведений, касающихся диагностики и лечения пациентов с острыми отравлениями БКК, в источниках отечественной и зарубежной литературы в настоящий момент нет четкого алгоритма лечения данной группы пациентов. В связи с этим мы решили проанализировать и систематизировать данные литературы для обоснования комплексного подхода к лечению пациентов с отравлением БКК.

Цель: оценить эффективность методов лечения острых отравлений БКК по данным литературы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск отечественных публикаций проводили в базе данных eLibrary, зарубежных — в базах MEDLINE/PubMed, Google Scholar за период 2010 — февраль 2022 годов, а также среди ранее опубликованных работ, которые не имеют современных аналогов. В качестве поискового запроса использовали термины согласно официальным терминам MeSH: «calcium channel blockers» OR «Blockers, Calcium Channel» OR «Calcium Channel Antagonists» AND «poisoning». Были проанализированы публикации, описывающие механизм действия, клиническую картину, диагностику отравлений БКК, а также работы, оценивающие эффективность различных методов лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Препараты группы БКК ингибируют трансмембранный поток кальция за счет блокады кальциевых каналов L-типа. Наряду с этим они конкурентно раздражают бета-адренергические рецепторы, что еще больше уменьшает трансмембранный поток ионов кальция за счет уменьшения синтеза цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) [9–11]. БКК делятся на три группы в зависимости от структуры и степени сродства к определенной части каналов. Так, дигидропиридины (нифедипин, амлодипин и др.) имеют большое сродство к каналам L-типа гладких мышц сосудистой стенки, тогда как фенилалкиламины (верапамил и др.) и бензотиазепины (дилтиазем и др.) (недигидропиридины) действуют в основном на клетки миокарда [12, 13]. В связи с этим дигидропиридины в терапевтических дозах вызывают вазодилатацию, в незначительной степени вызывают депрессию миокарда и фактически могут увеличить сердечный выброс за счет рефлекторной тахикардии [14]. Фенилалкиламины блокиру-

ют миокардиальные и гладкомышечные кальциевые каналы L-типа, приводя к депрессии сердечной мышцы и торможению электрической активности синусового узла. Бензотиазепины оказывают более выраженный хронотропный эффект, чем вазоактивный. При отравлении может наблюдаться потеря этой фармакологической селективности [15, 16]. БКК в токсических дозах блокируют натриевые каналы, вызывая удлинение комплекса QRS на электрокардиограмме (ЭКГ) [17].

БКК оказывают также токсическое действие на кальциевые каналы L-типа в β -клетках поджелудочной железы, препятствуя высвобождению инсулина. Это приводит к гипоинсулинемии и резистентности к инсулину, вызывая гипергликемию и кетоацидоз. Гипоинсулинемическое состояние, вызванное БКК, предотвращает поглощение глюкозы кардиомиоцитами, лишая их энергетического субстрата, что еще больше ухудшает сократительную способность сердца [14].

БКК хорошо всасываются после приема внутрь и метаболизируются в печени под действием фермента P450 с эндогенным клиренсом более 400 мл/мин [12]. Все препараты БКК в значительной степени связываются с белками плазмы и являются жирорастворимыми. Объем распределения верапамила составляет 5,5 л/кг, дилтиазема — 5,3 л/кг, нифедипина — 0,8 л/кг [18].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ БЛОКАТОРАМИ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Первые симптомы отравления БКК могут носить неспецифический характер: головокружение, усталость, слабость. Основными клиническими признаками интоксикации являются гипотензия и наличие брадикардии в результате снижения сократимости миокарда и автоматизма синусового узла и расширения сосудов [14, 19]. От препарата БКК зависит время возникновения и продолжительность симптомов отравления. Токсичность БКК при приеме обычной лекарственной формы проявляется через 20 минут — 2–3 часа после приема препарата, а при использовании пролонгированной формы — до 16 часов [15, 18]. Отмечено, что сроки появления первых симптомов отравления зависят также от фармакокинетики конкретных лекарственных средств. Так, например, при приеме нифедипина, верапамила и дилтиазема симптомы появляются через 0,5–2 часа, период полувыведения составляет от 2 до 7 часов, а при приеме БКК второго поколения (амлодипин) симптомы можно наблюдать через 6–12 часов, поскольку их период полувыведения равен 30–50 часов [18, 20]. Для большинства лекарственных средств из группы БКК в доступной литературе приводятся лишь терапевтические концентрации, а точные токсическая и смертельная концентрации в плазме крови не установлены. При использовании некоторых БКК с терапевтическими целями обнаружены значительные межиндивидуальные различия, связанные с возрастными, генетическими и прочими особенностями пациентов, что может сопровождаться проявлениями токсичности [20, 21]. Так, у пациентов пожилого и старческого возраста отравление может развиваться при приеме терапевтических доз. При наличии факта приема повышенных доз препарата и отсутствия симптомов отравления пациенты должны находиться под наблюдением не менее 24 часов [22]. Некоторые авторы акцентируют внимание на развитии у некоторых

исходно стабильных пациентов быстрой отрицательной динамики, вплоть до смертельного исхода [1].

Установлено, что наиболее выраженное действие на сердечную проводимость оказывают фенилалкиламины (верапамил). Бензотиазепины (дилтиазем и др.) обладают менее выраженным эффектом в этом направлении, при этом обнаружено их хронотропное и инотропное действие, снижение артериального давления (АД) и развитие кардиогенного шока [18, 23]. Токсические дозы препаратов группы дигидропиридинов часто вместо рефлекторной тахикардии сопровождаются брадикардией вследствие предпочтительной потери своей предпочтительной селективности в отношении периферических гладких мышц [18]. Несмотря на снижение АД, у пациентов долго может сохраняться ясное сознание, однако может быть и резкое ухудшение неврологического статуса в связи с критически сниженной церебральной перфузией.

В диагностическом плане первостепенное значение имеет ЭКГ-исследование в двенадцати отведениях, проводимое в динамике [1, 18, 24].

Отравление недигидропиридиновыми препаратами БКК, как правило, проявляется: атриовентрикулярной блокадой, блокадой ножек пучка Гиса, удлинением интервала QT на ЭКГ, дигидропиридины — рефлекторной синусовой тахикардией. Имеются указания на то, что блокада натриевых каналов, вызывая удлинение комплекса QRS на ЭКГ, повышает риск развития дизритмии вплоть до асистолии [18]. Исходно на ЭКГ регистрируется синусовая брадикардия, за которой следуют различные степени АВ-блокады, а также узловые и желудочковые брадидизритмии; далее: синусовая тахикардия (нифедипин), предсердные аритмии и переходные ритмы, удлинение интервала QT на ЭКГ [1].

Наряду с этим рекомендуется использовать: пульсоксиметрию, эхокардиографию (ЭхоКГ), гемодинамический мониторинг: неинвазивный или инвазивный (инвазивное измерение АД, центральный венозный доступ (ЦВД), PiCCO и др. при тяжелом отравлении БКК) [25]. Показаны лабораторные стандартные исследования: определение газового состава и кислотно-основного состояния артериальной и венозной крови, электролитного состава, общий и биохимический анализ крови [26]. Некоторые авторы обращают внимание на целесообразность определения концентрации лактата в крови, которая служит также прогностическим фактором смертельного исхода [27].

Поскольку, как было упомянуто ранее, БКК оказывают токсическое действие на кальциевые каналы L-типа в бета-клетках поджелудочной железы, препятствуя освобождению инсулина, это приводит к гипергликемии, кетоацидозу, в связи с чем рекомендуется мониторировать уровень глюкозы в крови [28, 29]. Есть указания на то, что степень гипергликемии коррелирует с тяжестью отравления [30]. При этом некоторые авторы отмечают, что в большей степени она выражена при отравлениях дилтиаземом и верапамилем по сравнению с амлодипином [22, 23, 29]. Наличие гипергликемии является фактором дифференциальной диагностики отравлений БКК с отравлениями β -блокаторами [18].

Химико-токсикологическое исследование (ХТИ) уровня БКК в крови проводят крайне редко. Хоффман Р.И. и соавт. отмечают, что ХТИ сывороточной концентрации препаратов этой группы не проводят в

связи со сложностью выполнения такого анализа [18]. Согласно некоторым исследованиям, существует корреляция между концентрацией препарата в крови и смертельным исходом [30]. Учитывая вышеупомянутые межличностные различия в проявлении токсичности БКК и участвовавшие случаи острых отравлений БКК, разработка методов химико-токсикологической диагностики их в биологических средах организма представляется актуальной. Этому посвящены недавние работы, результаты которых используются как для диагностики острых отравлений, в том числе смертельных, так и для терапевтического лекарственного мониторинга [5, 31–33].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с отравлением БКК необходимо начинать с обеспечения проходимости дыхательных путей и стабилизации гемодинамики, установки ЦВД [18]. При наличии гипотензии и брадикардии лечение необходимо начинать с введения атропина и инфузионной терапии [26].

Обязательным условием лечения больных с отравлением БКК является промывание желудка в случае, если с момента приема прошло не более 2 часов при приеме обычных форм препаратов [15, 18]. В ряде источников указано, что при промывании желудка необходимо помнить про возможное усугубление гипотензии и брадикардии в связи со стимуляцией блуждающего нерва [34]. Введение активированного угля 1 г/кг особенно эффективно в первые часы после приема БКК, однако отмечено, что целесообразно его применение и в более поздние сроки [35, 36]. При приеме БКК пролонгированной формы показано многократное введение активированного угля [18]. Некоторые авторы отмечают необходимость проведения «орогастрального» лаважа (введение полиэтиленгликоля со скоростью 2 л в час для взрослого человека до появления прозрачных промывных вод) с целью получения обильного стула при приеме БКК пролонгированного действия [29, 37, 38]. Однако применение этого метода не рекомендуют при нестабильной гемодинамике [39, 40]. По данным последних лет, более целесообразно использовать для кишечного лаважа солевой энтеральный раствор [41].

После оценки гемодинамического профиля необходимо проводить целенаправленную терапию с учетом показателей гемодинамики. Показана инфузионная терапия (кристаллоиды) под контролем волемического статуса и среднего АД, при неэффективности введения вазопрессоров [23, 26]. При этом ряд исследователей рекомендуют избегать гиперинфузии в связи с высоким риском развития отека легких, вводить кристаллоидные растворы следует в объеме 20 мл/кг [1, 2, 22, 42]. Хотя в других работах акцентируется, что объем инфузионной терапии должен носить индивидуализированный характер с учетом волемического статуса [1, 43].

При брадикардии показано введение атропина в дозе 0,5–1 мг внутривенно каждые 2–3 минуты до максимальной дозы 3 мг [18, 44]. При этом в некоторых случаях отмечено отсутствие эффекта [43].

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

Применение препаратов кальция при данной патологии носит патогенетический характер, увеличивая внеклеточную концентрацию этого иона, а следова-

тельно, и концентрационный градиент, способствующий входу кальция в клетку. Это приводит к росту сократимости и улучшению проводимости сердца, повышению АД [18].

Существуют различные рекомендации по введению препаратов кальция у данного контингента больных. Глюконат кальция следует вводить через центральный или периферический венозный доступ, хлорид кальция — через центральный венозный доступ в случае отсутствия ограничений [45]. Согласно данным литературы, у взрослых целесообразно вводить 10–20 мл 10% хлорида кальция в течение 10–20 минут [1, 2, 28]. Если эффекта не наблюдается, необходимо повторять введение данной дозы до 4 раз каждые 20 минут [46]. Глюконат кальция — 10%, 30–60 мл [1]. Яцинюк Б.Б. и соавт. рекомендуют вводить кальция хлорид внутривенно болюсно 100 мг в течение 15 минут с последующим инфузионным введением 0,1–0,2 мг/кг при компенсированном варианте нарушений параметров гемодинамики на основании среднего артериального давления (САД) и сердечного индекса. При декомпенсированном варианте — вводить кальция хлорид внутривенно болюсно 200 мг в течение 15 минут с последующим инфузионным введением 0,1–0,2 мг/кг [47].

В литературе имеются сообщения о развитии гиперкальциемии при введении препаратов кальция [48]. Так, *Sim M.T. et al.* описали случай ятрогенной гиперкальциемии, закончившийся смертельным исходом [49]. Нередко в связи с риском развития данного побочного явления клиницисты выбирают другие методы лечения при отравлении БКК. При введении препаратов кальция необходим контроль сыровоточных концентраций кальция и фосфата (каждые 20 минут) для выявления гиперкальциемии и гипофосфатемии, а также ЭКГ до и после введения препаратов кальция [2, 18]. При введении кальция также возможно развитие тошноты, рвоты и спутанности сознания.

ВАЗОПРЕССОРНЫЕ/ИНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

В литературе до сих пор не существует единого мнения о первоочередности применения инсулина или препаратов вазопрессорного/инотропного действия при неэффективности инфузионной терапии и введения препаратов кальция [48].

Однако в большинстве литературных источников указано, что при отравлении БКК в случае развития шока, снижения САД ниже 65 мм рт.ст., развития лактатацидоза, при неэффективности предшествующей терапии (инфузионная, препараты кальция) следует начинать введение вазопрессорных/инотропных препаратов. Пациентам, нуждающимся в вазопрессорной поддержке, целесообразно исходно устанавливать артериальный катетер для инвазивного мониторинга АД [1].

Omar A. Alshaya et al. указывают на то, что при выборе препарата следует руководствоваться типом шока. Эпинефрин повышает частоту сердечных сокращений (ЧСС), сократительную способность, АД за счет стимуляции β_1 и α_1 проверить рецепторов, норэпинефрин повышает АД, действуя на α_1 рецепторы, добутамин увеличивает ЧСС и сократительную способность за счет стимуляции β_1 рецепторов. Эпинефрин и добутамин рекомендуются при кардиогенном шоке, норадреналин — при вазогенном [50]. Однако в большинстве рекомендаций указано, что при отравлении БКК препаратом выбора является норэпинефрин [1, 2].

По данным литературы, начальный диапазон доз для инфузии норэпинефрина составляет от 0,02 до 1 мкг/кг/мин с целью улучшения гемодинамики и гемоперфузии, титруя их до достижения САД 65 мм рт.ст. [1]. При неэффективности одного вазопрессора необходимо добавлять второй в зависимости от результатов гемодинамического мониторинга. Для проведения целенаправленной гемодинамической терапии поможет проведение PiCCO-мониторинг, ЭхоКГ [51].

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Большинство исследователей указывают, что только в случае неэффективности введения вазопрессоров необходимо начать инсулинотерапию при продолжении введения вазопрессоров [2]. Однако *Bruno Mégarbane* рекомендует использовать инсулинотерапию в первой линии до назначения вазопрессоров [52].

Инсулин в больших дозах является инотропным препаратом, вызывая расширение сосудов, улучшает микроциркуляцию и системную гемоперфузию [53]. Также инсулин обеспечивает поглощение кардиомиоцитами глюкозы, которая является предпочтительным энергетическим субстратом сердца во время стресса. Кроме того, введение экзогенного инсулина корригирует дефицит инсулина при отравлении БКК [53]. Однако цельное представление о механизмах его действия при данной патологии в настоящее время отсутствует.

Проведены многочисленные исследования, доказавшие эффективность и безопасность гиперинсулемической-эугликемической терапии при условии тщательного контроля [30, 54]. Ряд авторов рекомендуют начинать инсулинотерапию через 15 минут после начала введения вазопрессоров при отсутствии их эффекта [55]. Однако нет рандомизированных контролируемых исследований на людях, сравнивающих эффективность инсулинотерапии и введения вазопрессоров. Некоторые клинические наблюдения и исследования в эксперименте показали, что инсулинотерапия быстрее восстанавливает гемодинамическую нестабильность [56]. Эффект от высоких доз инсулина проявляется через 1 час после начала введения, поэтому следует не прекращать введение вазопрессоров до стабилизации гемодинамических показателей [54].

Перед началом введения инсулина необходим мониторинг глюкозы. Эффективной считается доза инсулина от 1 до 10 ЕД/кг/ч, в некоторых случаях с целью стабилизации гемодинамики его успешно применяли и в дозе 22 ЕД/кг/ч [53, 57]. Стандартной схемой введения инсулина является: в начальной болюсной его дозе 1 ЕД/кг внутривенно с последующей регулярной инфузией препарата 0,5 ЕД/кг в час, скорость которой может быть увеличена в связи с отсутствием эффекта в течение 60 минут от начала терапии. Титровать необходимо до устранения гипотензии или достижения максимальной дозы — 10 ЕД/кг в час. При необходимости для поддержания нормогликемии на протяжении всей инсулинотерапии и в течение 24 часов после ее завершения следует вводить 5–10% раствор глюкозы [53]. Но часто у пациентов с отравлением БКК в связи с гипергликемией не требуется дополнительное введение глюкозы. Яцинюк Б.Б. и соавт. предлагают следующую схему введения инсулина и глюкозы при отравлении верапамилом: болюсно инсулин — 1 ед/кг в течение 15 минут с последующим

инфузионным введением — 1 ед/кг/ч; болюсно глюкоза — 0,5 г/кг в течение 15 минут с последующим инфузионным введением — 0,25 г/кг/ч [47].

Целевыми гемодинамическими показателями являются: САД более 65 мм рт.ст., систолическое АД более 90 мм рт.ст. Определять уровень глюкозы и калия в крови необходимо через 30 минут после начала инсулинотерапии, затем каждый час и в течение первых суток после завершения инсулинотерапии. Газовый состав крови необходимо мониторировать не менее 4–6 раз в час в течение первых 24–48 часов терапии. В случае снижения концентрации калия ниже 3,5 ммоль/л необходимо введение препаратов калия. *Engelbrechtsen K.M.* указывает на то, что корректировать уровень в крови калия необходимо, если он ниже 2,8–3,0 мэкв/л в крови [58]. Гипокалиемия развивается в результате перемещения калия в клеточное пространство, а не снижения концентрации калия в организме. В крупнейшем обзоре клинических наблюдений гипогликемия от легкой до тяжелой степени без неврологических последствий и легкая гипокалиемия без развития сердечной аритмии были зарегистрированы в 73% и 82% случаев соответственно. Нарушения быстро были купированы [59]. В другом обзоре не наблюдали осложнений при введении инсулина [46].

По данным литературы, инсулинотерапию не следует заканчивать, пока не будет достигнута стабильность гемодинамики, не требующая введения вазопрессорных препаратов. Эффект обычно проявляется через 30–60 минут. Вопрос прекращения инсулинотерапии среди клиницистов является спорным, и по нему нет единого мнения. Инсулин необходимо отменять медленно при следующих параметрах: САД более 65 мм рт.ст., устранение лактатацидоза и улучшение уровня сознания [2, 48]. В ряде сообщений указывается, что целевыми показателями являются: ЧСС=50 уд./мин и более, систолическое АД 100 мм рт.ст. Отменять инсулинотерапию следует медленно (до нескольких дней), поскольку существует вероятность возвращения нестабильной гемодинамики [55].

Stephen V.S. et al. акцентируют внимание на том, что медицинский персонал должен быть информирован о целесообразности введения высоких доз инсулина тяжелым пациентам с отравлением БКК, чтобы избежать преждевременного прекращения терапии и ее неблагоприятных последствий [2].

Cole J.B. et al. высказали предположение, что целесообразно начинать инсулинотерапию на догоспитальном этапе в дозе до 8 Ед/кг/ч после консультации токсиколога [48].

В результате проведенного исследования авторы установили, что пациенты с отравлением амлодипином, в комплекс лечения которых входила инсулинотерапия, нуждались в большом количестве введения вазопрессорных средств, метиленового синего, чем пациенты с отравлением верапамилом или дилтиаземом. Это связано с тем, что в отличие от других БКК амлодипин стимулирует эндотелиальную синтазу оксида азота, как и инсулин, и в результате возникает синергическая вазодилатация [60].

ГЛЮКАГОН

Глюкагон — эндогенный полипептидный гормон, секретируемый клетками поджелудочной железы. Он стимулирует аденилатциклазу и оказывает инотропный и хронотропный эффект. Сведения о

применении глюкагона при отравлении БКК носят противоречивый характер. Одни авторы не увидели убедительной доказательности его эффективности при данных экзотоксикозах [2]. Однако в ряде исследований установлен положительный эффект глюкагона [61, 62]. Исследования носили либо экспериментальный характер, либо основываются на серии случаев, что считается низким уровнем доказательства.

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИРОВЫХ ЭМУЛЬСИЙ (ЖЭ)

В литературе имеется много сообщений об эффективности ЖЭ при отравлении липофильными препаратами, в том числе БКК. Считается, что ЖЭ «поглощают» жирорастворимые препараты и выводятся за счет возникновения градиента концентрации, также ЖЭ обеспечивают миокард готовым источником энергии, улучшая сердечную функцию [63].

В настоящее время некоторыми исследователями рекомендована следующая схема введения ЖЭ: вводят нагрузочную дозу 1,5 мл/кг 20% липидной эмульсии в течение одной минуты с последующей инфузией 0,025 мл/кг в минуту в течение 30–60 минут [53].

В целом их механизм действия ЖЭ до конца неясен, оптимальные дозы не установлены [64]. Отсутствуют сведения о проспективных рандомизированных исследованиях, доказывающих эффективность введения ЖЭ при отравлении БКК.

МЕТИЛЕНОВАЯ СИНЬ (МС)

Эффективность МС при отравлении БКК стали изучать не так давно. Известно, что БКК усиливает активность эндотелиальной синтазы оксида азота, в результате чего продуцируется большое количество оксида азота. Оксид азота активирует гуанилатциклазу и образование циклического гуанилатмонофосфата, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры и вазоплегии. МС является ингибитором гуанилатциклазы, вызывает вазоконстрикцию, также улучшает чувствительность к катехоламинам [22]. *Biplab K. Saha et al.* утверждают, что раннее использование МС приведет к снижению потребности вазопрессоров и частоте осложнений [54].

Другие исследователи не рекомендовали применение МС в связи с недостаточной доказательной базой [22].

Оптимальная доза МС при рефрактерном шоке не установлена [65, 66]. Эффект наблюдается через 5 минут после инфузии и продолжается 4 часа. Побочные эффекты (головное головокружение, головная боль, тошнота, цианоз) редко наблюдаются при дозе ниже 2 мг/кг. МС является легко доступным, недорогим и безопасным препаратом [54].

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ

Некоторые исследователи рекомендуют при отравлении БКК инотропное средство Левосимедан [67]. Он повышает силу сердечных сокращений, оказывает вазодилатирующее действие на сосуды и является селективным ингибитором фосфодиэстеразы. Эффективность этого препарата при отравлении БКК не доказана. В литературе имеются единичные сообщения о применении ингибиторов фосфодиэстеразы при данной патологии [68]. Препараты этой группы повышают уровень цАМФ, уровень кальция в клетке и сократимость миокарда. Однако их применение может привести к выраженной вазодилатации и артериаль-

ной гипотонии. Данные экспериментальных исследований противоречивы [18].

Несмотря на то что есть единичные сообщения об эффективности применения данных препаратов при отравлении БКК, исследователи не советуют их использовать в связи с возможным усугублением гипотензии [18].

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Гемодиализ. Рабочая группа по экстракорпоральному лечению острых отравлений (EXTRIP) после анализа 83 публикаций (1 систематический обзор, 1 когортное исследование, 19 фармакокинетических исследований, 55 клинических наблюдений, 7 экспериментальных исследований; всего 210 пациентов) не рекомендует применять гемодиализ в комплексном лечении при тяжелом отравлении БКК (верапамил, амлодипин, дилтиазем), что объясняется фармакокинетическими свойствами препаратов (высокая степень связи с белками плазмы) [12].

MARS-терапия. *Beysls C. et al.* провели ретроспективное когортное исследование, в которое были включены 7 пациентов с тяжелым отравлением БКК, которые поступили в стационар с кардиогенным шоком. В комплекс лечения пациентам входило применение MARS-терапии. Обнаружено увеличение САД с 56 (43–58) до 65 (61–78) мм рт.ст. ($p=0,005$). Доза норадреналина статистически значимо снизилась с 3,2 (0,8–10) мкг/кг/мин до 1,2 (0,1–1,9) мкг/кг/мин ($p=0,008$), а уровень лактата уменьшился с 3,2 (2,4–3,4) ммоль/л⁻¹ до 1,6 (0,9–2,2) ммоль/л⁻¹ ($p=0,008$). Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии [69]. Также два клинических случая описали *Martinez Garcia J.J. et al.* [70]. *Connor-Schuler R.L.*, получив положительные результаты после применения MARS-терапии, сделали выводы, что этот метод лечения эффективен [71].

Osman Yeşilbaş et al. предположили, что при отравлении БКК эффективно будет проводить однопроводной

альбуминовый диализ (SPAD). Авторы описали клиническое наблюдение, в котором у пациентки 15 лет после проведения альбуминового диализа отмечали положительную динамику [72]. *Essink J. et al.* продемонстрировали успешное лечение пациентки с отравлением БКК, в комплекс которого входило применение SPAD и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [73]. Положительный эффект клиницисты наблюдали у пациента с отравлением амлодипином после проведения плазмафереза [74].

Вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО). ВА ЭКМО обеспечивает временную поддержку гемодинамики. ВА ЭКМО следует использовать в качестве метода последней линии. Показанием к проведению ВА ЭКМО при отравлении БКК является рефрактерный шок, несмотря на проводимую интенсивную терапию (инфузионная терапия, препараты кальция, вазопрессорные/инотропные препараты, высокие дозы инсулина, ЖЭ, в ряде случаев — проведение внутриаортальной баллонной контрпульсации) [75, 76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая полученные данные, можно схематично представить алгоритм лечения больных с острыми отравлениями блокаторами кальциевых каналов. После очищения желудочно-кишечного тракта и начала инфузионной терапии следует проводить патогенетическое лечение с применением препаратов кальция, в последующем при нестабильной гемодинамике показано назначение вазопрессоров и препаратов инотропного действия, и в случаях отсутствия положительной динамики рекомендуется подключать инсулинотерапию. Однако следует отметить, что такая схема носит ориентировочный характер, отражая узловые моменты. В целом указанная проблема остается открытой и требует проведения дальнейших многоцентровых исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- DeRoos F. Calcium channel blockers. In: Hoffman R. (ed.) *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2015:884–892.
- Stephen VS, Pluymers NA, Gaulton SJ. Emergency management of calcium channel blocker overdose. *S Afr Med J*. 2019;109(9):635–638. PMID: 31635586 <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i9.13704>
- Симонова А.Ю., Рожков П.Г., Белова М.В., Ильяшенко К.К., Поцхверия М.М., Остапенко Ю.Н. и др. Анализ токсикологической ситуации в Москве в первые три месяца пандемии COVID-19. *Токсикологический вестник*. 2021;29(5):49–57. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-5-49-57>
- Ильяшенко К.К., Симонова А.Ю., Белова М.В. Структурный анализ острых экзотоксикозов в пожилом и старческом возрасте. *Токсикологический вестник*. 2017;1:10–14. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-1-10-14>
- Квачахия Л.Л. *Разработка методологии судебно-химического анализа лекарственных веществ из группы блокаторов кальциевых каналов*: автореф. дисс. д-ра. фарм. наук. Москва; 2021. URL: <https://www.sechenov.ru/upload/iblock/41b/Avtoreferat-Kvachakhiya-L-L.pdf> [Дата обращения 13 мая 2024 г.]
- Кукес В.Г., Стародубцев А.К. (ред.) *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
- Шилов А.М. Блокаторы кальциевых каналов III поколения при лечении артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2013; 3:38–43.
- 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. PMID: 25559822 <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.987397>
- Gupta B., Kerai S. Amlodipine toxicity complicated by concurrent medications. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(6):489–490. PMID: 26990756 <https://doi.org/10.4097/kja.d17.00071>
- Shenoy S, Lankala S, Adigopula S. Management of calcium channel blocker overdoses. *J Hosp Med*. 2014;9(10):663–668. PMID: 25066023 <https://doi.org/10.1002/jhm.2241>
- 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. PMID: 25283255 <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.965827>
- Wong A, Hoffman RS, Walsh SJ, Roberts DM, Gosselin S, Bunchman TE, et al. Extracorporeal treatment for calcium channel blocker poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicology (Phila)*. 2021;59(5):361–375. PMID: 33555964 <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1870123>
- Chakraborty RK Calcium channel blocker toxicity. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.statpearls.com/nursepractitioner/ce/activity/65968/?specialty=specialty> [Accessed May 13, 2024].
- DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and β -blocker toxicity. *Toxicol Rev*. 2004;23(4):223–238. <https://doi.org/10.2165/00139709-200423040-00003>
- 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. PMID: 26344579 <https://doi.org/10.1111/bcp.12763>
- Shepherd G, Klein-Schwartz W. High-dose insulin therapy for calcium-channel blocker overdose. *Ann Pharmacother*. 2005;39(5):923–930. PMID: 15811898 <https://doi.org/10.1345/aph.1E436>
- Спасова А.П., Логинов А.В., Юровицкий В.Л., Барышева О.Ю., Стратегопуло В.А. Случай тяжелого отравления амлодипином. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;60(6):61–64.
- Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М.-Э. *Экстренная медицинская помощь при отравлениях*. Москва: Практика; 2010.

19. Яцинюк Б.Б., Брусин К.М., Сенцов В.Г. Клиническая диагностика первичного кардиотоксического эффекта при острых отравлениях блокаторами β -адренергических рецепторов и ингибиторами медленных кальциевых каналов. *Российские медицинские вести*. 2010;15(3):56–62.
20. Baselt RC. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 9th ed. Seal Beach, CA, USA: Biomed Publications; 2011.
21. Breimer DD, Schelens JHM Nifedipine: variability in its kinetics and metabolism in man. *Pharmacology & Therapeutics*. 1989;44(3):445–454
22. St-Onge M, Anseuw K, Cantrell FL, Gilchrist IC, Hantson P, Bailey B, et al. Experts consensus recommendations for the management of calcium channel blocker poisoning in adults. *Crit Care Med*. 2017;45(3):e306–e315. PMID: 27749343 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002087>
23. Lindeman E, Ålebring J, Johansson A, Ahlner J, Kugelberg FC, Grass JN. The unknown known: non-cardiogenic pulmonary edema in amlodipine poisoning, a cohort study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(11):1042–1049. PMID: 32114860 <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1725034>
24. Rietjens SJ, de Lange DW, Donker DW, Meulenbelt J. Practical recommendations for calcium channel antagonist poisoning. *Neth J Med*. 2016;74(2):60–67. PMID: 26951350
25. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med*. 2004;116(1):35–43. PMID: 14706664 <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.08.027>
26. Kerns W2nd. Management of β -adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25(2):309–331. PMID: 17482022 <https://doi.org/10.1016/j.emc.2007.02.001>
27. Chen C, Voicu S, Diallo A. The severity and mortality prediction of calcium-channel blocker poisoning in the intensive care unit. *Clin Toxicol*. 2020;58(6):508. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1741981>
28. Kumar K, Biyyam M, Bajantri B, Nayudu S. Critical management of severe hypotension caused by amlodipine toxicity managed with hyperinsulinemia/euglycemia therapy supplemented with calcium gluconate, intravenous glucagon and other vasopressor support: Review of literature. *Cardiol Res*. 2018;9(1):46–49. PMID: 29479386 <https://doi.org/10.14740/cr646w>
29. Levine M, Boyer EW, Pozner CN, Geib AJ, Thomsen T, Mick N, et al. Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2071–2075. PMID: 17855820 <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000278916.04569.23>
30. Krenz JR, Kaakeh Y. An Overview of Hyperinsulinemic-Euglycemic Therapy in Calcium Channel Blocker and β -blocker Overdose. *Pharmacotherapy*. 2018;38(11):1130–1142. PMID: 30141827 <https://doi.org/10.1002/phar.2177>
31. Мельников Е.С. *Химико-токсикологический анализ гипотензивных лекарственных средств при острых отравлениях*: автореф. дис.... канд. фарм. наук. Москва; 2016. URL: https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/e9c/avtoreferat_final_melnikov.pdf [Дата обращения 13 мая 2024 г.]
32. Gonzalez O, Alonso RM, Ferreirós N, Weinmann W, Zimmermann R, Dresen S. Development of an LC–MS/MS method for the quantitation of 55 compounds prescribed in combined cardiovascular therapy. *J Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2011;879(3-4):243–252. PMID: 21190906 <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.12.007>
33. Родина Т.А., Мельников Е.С., Белков С.А., Даныо А.А., Соколов А.В., Прокофьев А.Б. Терапевтический лекарственный мониторинг нифедипина методом ВЭЖХ–МС/МС при лечении артериальной гипертензии. *Биомедицина*. 2017;4:53–69.
34. Thompson AM, Robins JB, Prescott LF. Changes in cardiorespiratory function during gastric lavage for drug overdose. *Hum Toxicol*. 1987;6(3):215–218. PMID: 3596605 <https://doi.org/10.1177/096032718700600307>
35. Laine K, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of delayed administration of activated charcoal on the absorption of conventional and slow-release verapamil. *J Toxicology: Clin Toxicol*. 1997;35(3):263–268. PMID: 9140320 <https://doi.org/10.3109/15563659709001210>
36. Laine K, Kivistö KT, Laakso I, Neuvonen PJ. Prevention of amlodipine absorption by activated charcoal: effect of delay in charcoal administration. *Br J Clin Pharmacol*. 1997; 43(1):29–33. PMID: 9056049 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1997.tb00029.x>
37. Cumpston KL, Aks SE, Sigg T, Pallasch E. Whole bowel irrigation and the hemodynamically unstable calcium channel blocker overdose: primum non nocere. *J Emerg Med*. 2010; 38(2):171–174. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.11.100>
38. Buckley N, Dawson AH, Howarth D, Whyte IM. Slow-release verapamil poisoning. *Med journal Aust*. 1993;158(3):202–204. PMID: 8450791
39. Bryant SM, Naples J. Morbidity associated with whole bowel irrigation. *Pediatr Emerg Care*. 2007; 23(11):846. PMID: 18007223 <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31815a0679>
40. Albertson TE, Owen KP, Sutter ME, Chan AL. Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned patient. *Int J Emerg Med*. 2011;4:65. PMID: 21992527 <https://doi.org/10.1186/1865-1580-4-65>
41. Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Гольдфарб Ю.С., Симонова А.Ю. Нарушения параметров гомеостаза при острых отравлениях и пути их коррекции. *Токсикологический вестник*. 2018;3:18–26. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-3-18-26>
42. Rizvi I, Ahmad A, Zaman S. Life-threatening calcium channel blocker overdose and its management. *BMJ Case Rep*. 2012;bcr0120125643. PMID: 22669854 <https://doi.org/10.1136/bcr.01.2012.5643>
43. Ramoska EA, Spiller HA, Myers A. Calcium channel blocker toxicity. *Ann Emerg Med*. 1990;19(6):649–653. PMID: 2344082 [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)82469-2](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)82469-2)
44. Proano L, Chiang WK, Wang RY. Calcium channel blocker overdose. *Am J Emerg Med*. 1995;13(4):444–450. PMID: 7605536 [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(95\)90137-X](https://doi.org/10.1016/0735-6757(95)90137-X)
45. Kerns W 2nd, Kline J, Ford MD. Beta-blocker and calcium channel blocker toxicity. *Emerg Med Clin North Am*. 1994;12(2):365–390. PMID: 7910555.
46. Cole JB, Arens AM. Cardiotoxic medication poisoning. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40(2):395–416. PMID: 35461630 <https://doi.org/10.1016/j.emc.2022.01.014>
47. Яцинюк Б.Б., Сенцов В.Г., Лаптев А.М., Гавриков П.П. *Способ лечения компенсированного и декомпенсированного нарушения кардиогемодинамики при остром отравлении Верапамилем*. Патент РФ 2 694 262⁽¹³⁾ С1. Ханты-Мансийск; 2019. URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2694262C1_20190711.pdf [Дата обращения 13 мая 2024 г.]
48. Cole JB, Arens AM, Laes JR, Klein LR, Bangh SA, Olives TD. High dose insulin for beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Am J Emerg Med*. 2018;36(10):1817–1824. PMID: 29452919 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.02.004>
49. Sim MT, Stevenson FT. A fatal case of iatrogenic hypercalcemia after calcium channel blocker overdose. *J Med Toxicol*. 2008;4(1):25–29. PMID: 18338308 <https://doi.org/10.1007/BF03160947>
50. Alshaya OA, Alhamed A, Althewaibi S, Fetyani L, Alshehri S, Alnashmi F, et al. Calcium Channel Blocker Toxicity: A Practical Approach. *J Multidiscip Healthc*. 2022;15:1851–1862. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S374887>
51. Pinsky MR. Pulmonary artery occlusion pressure. *Intensive Care Med*. 2003;29(1):19–22. PMID: 12528017 <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1570-5>
52. Mégarbane B. High-dose insulin should be used before vasopressors/intotropes in calcium-channel blocker toxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(4):1269–1274. <https://doi.org/10.1111/bcp.15641>
53. Walter E, McKinlay J, Corbett J, Kirk-Bayley J. Review of management in cardiotoxic overdose and efficacy of delayed intralipid use. *J Intensive Care Soc*. 2018;19(1):50–55. PMID: 29456602 <https://doi.org/10.1177/1751143717705802>
54. Saha BK, Bonnier A, Chong W. Rapid reversal of vasoplegia with methylene blue in calcium channel blocker poisoning. *Afr J Emerg Med*. 2020;10(4):284–287. PMID: 33299766 <https://doi.org/10.1016/j.afjem.2020.06.014>
55. Woodward C, Pourmand A, Mazer-Amirshai M. High-dose insulin therapy, an evidence-based approach to beta-blocker/calcium channel blocker toxicity. *Daru*. 2014;22(1):36. PMID: 24713415 <https://doi.org/10.1186/2008-2231-22-36>
56. Skoog C, Engebretsen K. Are vasopressors useful in toxin-induced cardiogenic shock? *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(4):285–304. PMID: 28152638 <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1284329>
57. Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, Cole JB, Holger JS. Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(3):227–229. PMID: 20141425 <https://doi.org/10.3109/15563650903555294>
58. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(4):277–283. PMID: 21563902 <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.582471>
59. Page CB, Ryan NM, Isbister GK. The safety of high-dose insulin euglycaemia therapy in toxin-induced cardiac toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(6):389–396. PMID: 29069937 <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1391391>
60. Cole JB, Lee SC, Prekker ME, Kunzler NM, Considine KA, Driver BE, et al. Vasodilation in patients with calcium channel blocker poisoning treated with high-dose insulin: a comparison of amlodipine versus non-dihydropyridines. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(11):1205–1213. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2131565> PMID: 36282196
61. Mahr NC, Valdes A, Lamas G. Use of glucagon for acute intravenous diltiazem toxicity. *Am J Cardiol*. 1997;79(11):1570–1571. PMID: 9185662 [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)90000-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)90000-x)
62. Walter FG, Frye G, Mullen JT, Ekins BR, Khasigian PA. Amelioration of nifedipine poisoning associated with glucagon therapy. *Ann Emerg Med*. 1993;22(7):1234–1237. PMID: 8517581 [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)80998-9](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80998-9)
63. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:51. PMID: 20923546 <https://doi.org/10.1186/1757-7241-18-51>
64. Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, Graudins A, Stork CM, Thomas SH, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(10):899–923. PMID: 27608281 <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1214275>

65. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol.* 2013;9(3):242–249. PMID: 23580172 <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0298-7>
66. Fadhlillah F, Patil S. Pharmacological and mechanical management of calcium channel blocker toxicity. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018225324. PMID: 30150339 <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225324>
67. Varpula T, Rapola J, Sallissalmi M, Kurola J. Treatment of serious calcium channel blocker overdose with levosimendan, a calcium sensitizer. *Anesth Analg.* 2009;108(3):790–792. PMID: 19224785 <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181931737>
68. Wolf LR, Spadafora MP, Otten EJ. Use of amrinone and glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann Emerg Med.* 1993;22(7):1225–1228. PMID: 8517579 [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)80996-5](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80996-5)
69. Beyls C, Malaquin S, Huette P, Mary A, Besserve P, Roger PA, 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. PMID: 33818171 <https://doi.org/10.1177/03913988211007865>
70. Garcia Martinez JJ, Mollard F, Baud FJ, Bendjelid K. Intoxication with calcium channel blockers and other highly protein-bound drugs: why use MARS? Two clinical case reports. *J Clin Toxicol.* 2018;8:3. <https://doi.org/10.4172/2161-0495.1000388>
71. Connor-Schuler RL, Carr JM, Reaven MS, Bridgman BT, Patel DM, Subramanian RM. The Efficacy of Albumin Dialysis in the Reversal of Refractory Vasoplegic Shock Due to Amlodipine Toxicity. *Crit Care Explor.* 2020;2(6):e0120. PMID: 32695989 <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000120>
72. Yeşilbaş O, Ramoğlu MG, Çayan ÖK, Cem E, Seven P. Successful single-pass albumin dialysis in the management of severe calcium channel blocker poisoning. *Türk Pediatri Ars.* 2020;55(1):82–84. PMID: 32231456 <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2019.27880>
73. Essink J, Berg S, Montange J, Sankey A, Taylor V, Salomon J. Single-Pass Albumin Dialysis as Rescue Therapy for Pediatric Calcium Channel Blocker Overdose. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022;10:23247096221105251. <https://doi.org/10.1177/23247096221105251>
74. Ezidiegwu C, Spektor Z, Nasr MR, Kelly KC, Rosales LG. A case report on the role of plasma exchange in the management of a massive amlodipine besylate intoxication. *Ther Apher Dial.* 2008;12(2):180–184. PMID: 18387170 <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00567.x>
75. Weiner L, Mazzeffi M, Hines E, Gordon D, Herr DL, Hong K Kim. Clinical utility of venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in patients with drug-induced cardiogenic shock: a retrospective study of the Extracorporeal Life Support Organizations' ECMO case registry. *Clin Tox (Phila).* 2020;58(7):705–710. PMID: 31617764 <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1676896>
76. Upchurch C, Blumenberg A, Brodie D, MacLaren G, Zakhary B, Hendrickson RG. Extracorporeal membrane oxygenation use in poisoning: a narrative review with clinical recommendations. *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59(10):877–887. PMID: 34396873 <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1945082>
1. DeRoos F. Calcium channel blockers. In: Hoffman R. (ed.) *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2015:884–892.
2. Stephen VS, Pluymers NA, Gauton SJ. Emergency management of calcium channel blocker overdose. *S Afr Med J.* 2019;109(9):635–638. PMID: 31635586 <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i9.13704>
3. Simonova AY, Rozhkov PG, Belova MV, Ilyashenko KK, Potokhveriya MM, Ostapenko YuN, et al. Analysis of the toxicological situation in Moscow in the first three months of the COVID-19 pandemic. *Toxicological Review.* 2021;29(5):49–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-5-49-57>
4. Ilyashenko KK, Simonova AY, Belova MV. A structural analysis of acute exotoxicoses in people of elderly and senile age. *Toxicological Review.* 2017;1(1):10–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-1-10-14>
5. Kvachakhiya LL. *Razrabotka metodologii sudebno-khimicheskogo analiza lekarstvennykh veshchestv iz gruppy blokatorov kal'tsievykh kanalov: dr. med. sci. diss. synopsis.* Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: <https://www.sechenov.ru/upload/iblock/41b/Avtoferat-Kvachakhiya-L-L.pdf> [Accessed May 13, 2024]
6. Kukes VG, Starodubtsev AK (eds.). *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya.* Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2006. (In Russ.)
7. Shilov AM. Third-generation calcium channel blockers in the treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2013;3:38–43. (In Russ.)
8. 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. PMID: 25559822 <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.987397>
9. Gupta B, Kerai S. Amlodipine toxicity complicated by concurrent medications. *Korean J Anesthesiol.* 2018;71(6):489–490. PMID: 26990756 <https://doi.org/10.4097/kja.d17.00071>
10. Shenoy S, Lankala S, Adigopula S. Management of calcium channel blocker overdoses. *J Hosp Med.* 2014;9(10):663–668. PMID: 25066023 <https://doi.org/10.1002/jhm.2241>
11. 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. PMID: 25283255 <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.965827>
12. Wong A, Hoffman RS, Walsh SJ, Roberts DM, Gosselin S, Bunchman TE, et al. Extracorporeal treatment for calcium channel blocker poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicology (Phila).* 2021;59(5):361–375. PMID: 33555964 <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1870123>
13. Chakraborty RK Calcium channel blocker toxicity. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.statpearls.com/nursepractitioner/ce/activity/65968/?specialty=specialty> [Accessed May 13, 2024].
14. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and β -blocker toxicity. *Toxicol Rev.* 2004;23(4):223–238. <https://doi.org/10.2165/00139709-200423040-00003>
15. Gaudins 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. PMID: 26344579 <https://doi.org/10.1111/bcp.12763>
16. Shepherd G, Klein-Schwartz W. High-dose insulin therapy for calcium-channel blocker overdose. *Ann Pharmacother.* 2005;39(5):923–930. PMID: 15811898 <https://doi.org/10.1345/aph.1E436>
17. Spasova AP, Loginov AV, Yurovickij VL, Barysheva OYu, Strategopulo VA. A Case of Severe Amlodipine Poisoning. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2015;60(6):61–64. (In Russ.)
18. Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA, Lewis NA, Flomenbaum NE, Goldfrank LR. (eds.) *Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies.* New York: McGraw-Hill Medical; 2007. (Russ. ed.: Khoffman R, Nel'son L, Khauland M-E, L'yuin N, Flomenbaum N, Goldfrank L. *Ekstrennaya meditsinskaya pomoshch' pri otravleniyakh.* Moscow: Praktika Publ.; 2010.)
19. Yatsinyuk BB, Brusin KM, Sentsov VG. Klinicheskaya diagnostika pervynchnogo kardiotsikseskogo efekta pri ostryykh otravleniyakh blokatorami β -adrenergicheskikh retseptorov i inhibitorami medlennykh kal'tsievykh kanalov. *Rossiyskie meditsinskie vesti.* 2010;15(3):56–62. (In Russ.)
20. Baselt RC. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man.* 9th ed. Seal Beach, CA, USA: Biomed Publications; 2011.
21. Breimer DD, Schelens JHM Nifedipine: variability in its kinetics and metabolism in man. *Pharmacology & Therapeutics.* 1989;44(3):445–454
22. St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, Gilchrist IC, Hantson P, Bailey B, et al. Experts consensus recommendations for the management of calcium channel blocker poisoning in adults. *Crit Care Med.* 2017;45(3):e306–e315. PMID: 27749343 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002087>
23. Lindeman E, Ålebring J, Johansson A, Ahlner J, Kugelberg FC, Grass JN. The unknown known: non-cardiogenic pulmonary edema in amlodipine poisoning, a cohort study. *Clin Toxicol (Phila).* 2020;58(11):1042–1049. PMID: 32114860 <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1725034>
24. Rietjens SJ, de Lange DW, Donker DW, Meulenbelt J. Practical recommendations for calcium channel antagonist poisoning. *Neth J Med.* 2016;74(2):60–67. PMID: 26951350
25. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med.* 2004;116(1):35–43. PMID: 14706664 <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.08.027>
26. Kerns W2nd. Management of β -adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25(2):309–331. PMID: 17482022 <https://doi.org/10.1016/j.emc.2007.02.001>
27. Chen C, Voicu S, Diallo A. The severity and mortality prediction of calcium-channel blocker poisoning in the intensive care unit. *Clin Toxicol.* 2020;58(6):508. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1741981>
28. Kumar K, Biyyam M, Bajantri B, Nayudu S. Critical management of severe hypotension caused by amlodipine toxicity managed with hyperinsulinemia/euglycemia therapy supplemented with calcium gluconate, intravenous glucagon and other vasopressor support: Review of literature. *Cardiol Res.* 2018;9(1):46–49. PMID: 29479386 <https://doi.org/10.14740/cr646w>
29. Levine M, Boyer EW, Pozner CN, Geib AJ, Thomsen T, Mick N, et al. Assessment of hyperglycemia after calcium channel blocker overdoses involving diltiazem or verapamil. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2071–2075. PMID: 17855820 <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000278916.04569.23>
30. Krenz JR, Kaakeh Y. An Overview of Hyperinsulinemic-Euglycemic Therapy in Calcium Channel Blocker and β -blocker Overdose. *Pharmacotherapy.* 2018;38(11):1130–1142. PMID: 30141827 <https://doi.org/10.1002/phar.2177>

31. Mel'nikov ES. *Khimiko-toksikologicheskii analiz gipotenzivnykh lekarstvennykh sredstv pri ostrykh otravleniyakh: cand. med. sci. diss. synopsis*. Moscow; 2016. Available at: https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/e9c/avtoreferat_final_melnikov.pdf [Accessed May 13, 2024]
32. Gonzalez O, Alonso RM, Ferreirós N, Weinmann W, Zimmermann R, Dresen S. Development of an LC-MS/MS method for the quantitation of 55 compounds prescribed in combined cardiovascular therapy. *J Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2011;879(3-4):243–252. PMID: 21190906 <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.12.007>
33. Rodina TA, Melnikov ES, Belkov SA, Danko AA, Sokolov AV, Prokofiev AB. Therapeutic drug monitoring of nifedipine by HPLC-MS/MS in treatment of arterial hypertension. *Journal Biomed*. 2017;(4):53–69. (In Russ.)
34. Thompson AM, Robins JB, Prescott LF. Changes in cardiorespiratory function during gastric lavage for drug overdose. *Hum Toxicol*. 1987;6(3):215–218. PMID: 3596605 <https://doi.org/10.1177/096032718700600307>
35. Laine K, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of delayed administration of activated charcoal on the absorption of conventional and slow-release verapamil. *J Toxicology: Clin Toxicol*. 1997;35(3):263–268. PMID: 9140320 <https://doi.org/10.3109/15563659709001210>
36. Laine K, Kivistö KT, Laakso I, Neuvonen PJ. Prevention of amlodipine absorption by activated charcoal: effect of delay in charcoal administration. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43(1):29–33. PMID: 9056049 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1997.tb00029.x>
37. Cumpston KL, Aks SE, Sigg T, Pallasch E. Whole bowel irrigation and the hemodynamically unstable calcium channel blocker overdose: primum non nocere. *J Emerg Med*. 2010;38(2):171–174. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.11.100>
38. Buckley N, Dawson AH, Howarth D, Whyte IM. Slow-release verapamil poisoning. *Med journal Aust*. 1993;158(3):202–204. PMID: 8450791
39. Bryant SM, Naples J. Morbidity associated with whole bowel irrigation. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(11):846. PMID: 18007223 <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31815a0679>
40. Albertson TE, Owen KP, Sutter ME, Chan AL. Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned patient. *Int J Emerg Med*. 2011;4:65. PMID: 21992527 <https://doi.org/10.1186/1865-1380-4-65>
41. Matkevich VA, Potkhveriya MM, Goldfarb YuS, Simonova AY. Violations of Homeostasis Parameters in Acute Poisonings and Ways of Their Correction. *Toxicological Review*. 2018;(3):18–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-3-18-26>
42. Rizvi I, Ahmad A, Zaman S. Life-threatening calcium channel blocker overdose and its management. *BMJ Case Rep*. 2012;bcr0120125643. PMID: 22669854 <https://doi.org/10.1136/bcr.01.2012.5643>
43. Ramoska EA, Spiller HA, Myers A. Calcium channel blocker toxicity. *Ann Emerg Med*. 1990;19(6):649–653. PMID: 2344082 [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)82469-2](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)82469-2)
44. Proano L, Chiang WK, Wang RY. Calcium channel blocker overdose. *Am J Emerg Med*. 1995;13(4):444–450. PMID: 7605536 [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(95\)90137-X](https://doi.org/10.1016/0735-6757(95)90137-X)
45. Kerns W 2nd, Kline J, Ford MD. Beta-blocker and calcium channel blocker toxicity. *Emerg Med Clin North Am*. 1994;12(2):365–390. PMID: 7910555
46. Cole JB, Arens AM. Cardiotoxic medication poisoning. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40(2):395–416. PMID: 35461630 <https://doi.org/10.1016/j.emc.2022.01.014>
47. Yatsinyuk BB, Sentsov VG, Laptev AM, Gavrikov PP. Sposob lecheniya kompensirovannogo i dekompenzirovannogo narusheniya kardiomodinamiki pri ostrom otravlenii Verapamilom. Patent RF 2 694 262⁽¹³⁾ C1. Khanty-Mansiysk; 2019 (In Russ.). Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2694262C1_20190711.pdf [Accessed May 13, 2024]
48. Cole JB, Arens AM, Laes JR, Klein LR, Bangh SA, Olives TD. High dose insulin for beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Am J Emerg Med*. 2018;36(10):1817–1824. PMID: 29452919 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.02.004>
49. Sim MT, Stevenson FT. A fatal case of iatrogenic hypercalcemia after calcium channel blocker overdose. *J Med Toxicol*. 2008;4(1):25–29. PMID: 18338308 <https://doi.org/10.1007/BF03160947>
50. Alshaya OA, Alhamed A, Althewaibi S, Fetyani L, Alshehri S, Alnashmi F, et al. Calcium Channel Blocker Toxicity: A Practical Approach. *J Multidiscip Healthc*. 2022;15:1851–1862. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S374887>
51. Pinsky MR. Pulmonary artery occlusion pressure. *Intensive Care Med*. 2003;29(1):19–22. PMID: 12528017 <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1570-5>
52. Mégarbane B. High-dose insulin should be used before vasopressors/ inotropes in calcium-channel blocker toxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(4):1269–1274. <https://doi.org/10.1111/bcp.15641>
53. Walter E, McKinlay J, Corbett J, Kirk-Bayley J. Review of management in cardiotoxic overdose and efficacy of delayed intralipid use. *J Intensive Care Soc*. 2018;19(1):50–55. PMID: 29456602 <https://doi.org/10.1177/1751143717705802>
54. Saha BK, Bonnier A, Chong W. Rapid reversal of vasoplegia with methylene blue in calcium channel blocker poisoning. *Afr J Emerg Med*. 2020;10(4):284–287. PMID: 33299766 <https://doi.org/10.1016/j.afjem.2020.06.014>
55. Woodward C, Pourmand A, Mazer-Amirshai M. High-dose insulin therapy, an evidence-based approach to beta-blocker/calcium channel blocker toxicity. *Daru*. 2014;22(1):36. PMID: 24713415 <https://doi.org/10.1186/2008-2231-22-36>
56. Skoog C, Engebretsen K. Are vasopressors useful in toxin-induced cardiogenic shock? *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(4):285–304. PMID: 28152638 <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1284329>
57. Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, Cole JB, Holger JS. Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(3):227–229. PMID: 20141425 <https://doi.org/10.3109/15563650903555294>
58. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(4):277–283. PMID: 21563902 <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.582471>
59. Page CB, Ryan NM, Isbister GK. The safety of high-dose insulin euglycaemia therapy in toxin-induced cardiac toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(6):389–396. PMID: 29069937 <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1391391>
60. Cole JB, Lee SC, Prekker ME, Kunzler NM, Considine KA, Driver BE, et al. Vasodilation in patients with calcium channel blocker poisoning treated with high-dose insulin: a comparison of amlodipine versus non-dihydropyridines. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(11):1205–1213. <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2131565> PMID: 36282196
61. Mahr NC, Valdes A, Lamas G. Use of glucagon for acute intravenous diltiazem toxicity. *Am J Cardiol*. 1997;79(11):1570–1571. PMID: 9185662 [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)90000-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)90000-x)
62. Walter FG, Frye G, Mullen JT, Ekins BR, Khasigian PA. Amelioration of nifedipine poisoning associated with glucagon therapy. *Ann Emerg Med*. 1993;22(7):1234–1237. PMID: 8517581 [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)80998-9](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80998-9)
63. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:51. PMID: 20923546 <https://doi.org/10.1186/1757-7241-18-51>
64. Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, Graudins A, Stork CM, Thomas SH, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(10):899–923. PMID: 27608281 <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1214275>
65. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol*. 2013;9(3):242–249. PMID: 23580172 <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0298-7>
66. Fadhilallah F, Patil S. Pharmacological and mechanical management of calcium channel blocker toxicity. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018225324. PMID: 30150339 <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225324>
67. Varpula T, Rapola J, Sallisalimi M, Kurola J. Treatment of serious calcium channel blocker overdose with levosimendan, a calcium sensitizer. *Anesth Analg*. 2009;108(3):790–792. PMID: 19224785 <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181931737>
68. Wolf LR, Spadafora MP, Otten EJ. Use of amrinone and glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann Emerg Med*. 1993;22(7):1225–1228. PMID: 8517579 [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)80996-5](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80996-5)
69. Beyls C, Malaquin S, Huette P, Mary A, Besserve P, Roger PA, 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. PMID: 33818171 <https://doi.org/10.1177/03913988211007865>
70. Garcia Martinez JJ, Mollard F, Baud FJ, Bendjelid K. Intoxication with calcium channel blockers and other highly protein-bound drugs: why use MARS? Two clinical case reports. *J Clin Toxicol*. 2018;8:3. <https://doi.org/10.1177/2161-0495.1000388>
71. Connor-Schuler RL, Carr JM, Reaven MS, Bridgman BT, Patel DM, Subramanian RM. The Efficacy of Albumin Dialysis in the Reversal of Refractory Vasoplegic Shock Due to Amlodipine Toxicity. *Crit Care Explor*. 2020;2(6):e0120. PMID: 32695989 <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000120>
72. Yeşilbaş O, Ramoğlu MG, Çayan ÖK, Cem E, Seven P. Successful single-pass albumin dialysis in the management of severe calcium channel blocker poisoning. *Türk Pediatri Ars*. 2020;55(1):82–84. PMID: 32231456 <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2019.27880>
73. Essink J, Berg S, Montange J, Sankey A, Taylor V, Salomon J. Single-Pass Albumin Dialysis as Rescue Therapy for Pediatric Calcium Channel Blocker Overdose. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022;10:23247096221105251. <https://doi.org/10.1177/23247096221105251>
74. Ezidiegwu C, Spektor Z, Nasr MR, Kelly KC, Rosales LG. A case report on the role of plasma exchange in the management of a massive amlodipine besylate intoxication. *Ther Apher Dial*. 2008;12(2):180–184. PMID: 18387170 <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2008.00567.x>

75. Weiner L, Mazzeffi M, Hines E, Gordon D, Herr DL, Hong K Kim. Clinical utility of venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) in patients with drug-induced cardiogenic shock: a retrospective study of the Extracorporeal Life Support Organizations' ECMO case registry. *Clin Tox (Phila)*. 2020;58(7):705–710. PMID: 31617764 <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1676896>

76. Upchurch C, Blumenberg A, Brodie D, MacLaren G, Zakhary B, Hendrickson RG. Extracorporeal membrane oxygenation use in poisoning: a narrative review with clinical recommendations. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59(10):877–887. PMID: 34396873 <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1945082>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Симонова Анастасия Юрьевна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; научный сотрудник ФГБУ «ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России»; и.о. зав. кафедрой клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0003-4736-1068>, simonovaau@sklif.mos.ru;

35%: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание статьи

Ильяшенко Капиталина

Константиновна

доктор медицинских наук, профессор, научный консультант отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России»;

<https://orcid.org/0000-0001-6137-8961>, toxikapa@mail.ru;

25%: разработка концепции и дизайна исследования, составление черновика рукописи

Потхверия Михаил Михайлович

доктор медицинских наук, заведующий отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0003-0117-8663>, potskhveriya@mail.ru;

20%: разработка концепции исследования, окончательное утверждение рукописи

Белова Мария Владимировна

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;

<https://orcid.org/0000-0002-0861-5945>, manibel@gmail.com;

15%: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи

Асанова Лола Рустамовна

младший научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0009-0001-2334-7010>, asanovasa@sklif.mos.ru;

5% редактирование текста

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

A Modern View on the Treatment for Acute Calcium Channel Blocker Poisoning

A.Yu. Simonova^{1, 2, 3} ✉, K.K. Ilyashenko^{1, 3}, M.M. Potskhveriya^{1, 2}, M.V. Belova^{1, 2}, L.R. Asanova¹

Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

Bolshaya Sukharevskaya Sq. 3, Moscow, Russian Federation 129090

² Scientific and Practical Toxicology Center of Federal Medical Biological Agency

Bolshaya Sukharevskaya Sq. 3, bldg. 7, Moscow, Russian Federation 129090

³ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

Malaya Pirogovskaya Str. 1A, Moscow, Russian Federation 119435

✉ **Contacts:** Anastasia Yu. Simonova, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: simonovaau@sklif.mos.ru

BACKGROUND At the beginning of the 21st century, the structure of acute exotoxicoses changed, in particular, an increase in poisoning by drugs that mainly affect the cardiovascular system, including calcium channel blockers, was noted. Currently, there is no clear treatment algorithm for this group of patients.

AIM OF STUDY To evaluate the effectiveness of methods for the treatment of acute calcium channel blocker (CCB) poisoning according to the literature.

MATERIAL AND METHODS The search for domestic publications was carried out in the eLibrary database, foreign ones - in the MEDLINE/PubMed, Google Scholar databases for the period from 2010 to February 2022, as well as among previously published works that have no modern analogues. The terms used as a search query were according to the official MeSH terms: "calcium channel blockers" OR "Blockers, Calcium Channel" OR "Calcium Channel Antagonists" AND "poisoning".

RESULTS This review contains information about the mechanism of action, clinical picture, diagnosis of calcium channel blocker poisoning, as well as the results of using various methods of treatment for this pathology.

CONCLUSIONS Summarizing the data obtained, it is possible to schematically present an algorithm for the treatment of patients with acute CCB poisoning. After cleansing the gastrointestinal tract and starting infusion therapy, pathogenetic treatment with the use of calcium preparations should be carried out, subsequently, in case of unstable hemodynamics, the prescription of vasopressors and inotropic drugs is indicated; and if there is no positive dynamics, insulin therapy must be added. However, it should be noted that such a scheme is indicative, reflecting the key points. In general, this problem remains open and requires further multicenter studies.

Keywords: calcium channel blocker poisoning, toxicology, acute poisoning, calcium channel blockers, insulin therapy

For citation Simonova AY, Ilyashenko KK, Potskhveriya MM, Belova MV, Asanova LR. A Modern View on the Treatment for Acute Calcium Channel Blocker Poisoning. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2024;13(2):269–279. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-2-269-279> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Anastasia Yu. Simonova	Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Leading Researcher, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine; Acting Head of the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; https://orcid.org/0000-0003-4736-1068 , simonovaau@sklif.mos.ru ; 35%, concept and design of the study, collection and processing of material, analysis and interpretation of data, article writing
Kapitalina K. Ilyashenko	Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Scientific Consultant, Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Leading Researcher, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6137-8961 , toxikapa@mail.ru ; 25%, concept and design of the study, manuscript drafting
Mikhail M. Potkhveriya	Doctor of Medical Sciences, Head, Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor, Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; https://orcid.org/0000-0003-0117-8663 , potkhveriya@mail.ru ; 20%, study concept, final approval of the manuscript
Maria V. Belova	Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher of the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; https://orcid.org/0000-0002-0861-5945 , manibel@gmail.com ; 15%, research design, review of publications on the topic of the article
Lola R. Asanova	Junior Researcher, Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0009-0001-2334-7010 , asanova@sklif.mos.ru ; 5%, text editing

Received on 17.04.2023

Review completed on 25.10.2023

Accepted on 26.03.2024

Поступила в редакцию 17.04.2023

Рецензирование завершено 25.10.2023

Принята к печати 26.03.2024