

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 patogenese 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*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011)

Léčivo	Plazmatická koncentrace (mg/l)		
	Terapeutická	Toxická	Letální
Non-dihydropyridiny			
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
Dihydropyridiny			
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)
Non-dihydropyridiny				
Verapamil	3–5	87		nízká/pomalá
Diltiazem	4–7	80	25–65	nízká/pomalá
Dihydropyridiny				
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 porovnály 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).