

Chương 106

Ngộ độc thuốc chẹn Beta

SHAN YIN • JAVIER C. WAKSMAN

Kể từ năm 1958, khi dichloroisoprenaline, thuốc chẹn β -adrenergic đầu tiên được tổng hợp, hơn chục thuốc chẹn β (β -blockers) đã được đưa vào thị trường được phẩm quốc tế. Ban đầu thuốc được phát triển để điều trị đau thắt ngực và rối loạn nhịp tim, đến nay β -blockers được sử dụng trong nhiều loại rối loạn khác nhau. Tình trạng ngộ độc có thể là kết quả của việc sử dụng bằng đường uống, tiêm, và thậm chí là qua mắt.

DƯỢC LÝ

β -Blockers hoạt động bằng cách ức chế cạnh tranh sự liên kết của epinephrine và norepinephrine với các thụ thể thần kinh β -adrenergic ở tim (β_1), mạch máu, tiểu phế quản (β_2) và các cơ quan khác (Bảng 106.1). Sự liên kết với thụ thể β (một thụ thể bắt cặp với G-protein) kích hoạt phosphodiesterase và tăng cytoplasmic cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Điều này dẫn đến việc biến đổi các quá trình của tế bào và những thay đổi về tính dẫn điện của kênh ion. Bằng cách giảm hoạt động của các thụ thể β , việc sản xuất cAMP bị giảm xuống và giảm bớt ảnh hưởng [1].

BẢNG 106.1 Sự phân bố và chức năng của thụ thể β

Các loại thụ thể β	Vị trí	Đáp ứng kích thích
β_1	Mắt	Sản xuất dịch kính
	Tim	Tăng tự động tính, vận tốc dẫn truyền, sức co cơ tim và thời gian trở (nghỉ)

β_2	Thận	Sản xuất renin
	Mạch máu	Co cơ trơn
	Tiểu phế quản	Co cơ trơn
	Mỡ	Ly giải mỡ
	Gan	Tân tạo đường, ly giải glycogen
	Tụy	Phóng thích insulin
	Cơ xương	Tăng trương lực, tăng sử dụng kali
	Tử cung	Thư giãn cơ trơn

β -Blockers thường được hấp thu nhanh sau khi uống. Liều β -blocker cần thiết để tạo ra một ảnh hưởng độc tính thì rất thay đổi, tùy thuộc vào trương lực hệ giao cảm và khả năng chuyển hóa của cá thể và các đặc tính dược lý của một thuốc β -blocker cụ thể [1]. Các dấu hiệu đầu tiên của ngộ độc có thể xuất hiện 20 phút sau khi uống, với các tác dụng tối đa thường xuất hiện từ 1 đến 2 giờ sau khi quá liều thuốc loại phóng thích ngay lập tức. Sự hấp thu của các dạng phóng thích được điều chỉnh có thể thay đổi khác thường sau khi dùng quá liều, tuy nhiên, độc tính trên lâm sàng có thể muộn hơn đáng kể. Thời gian ngộ độc có thể là vài ngày [1].

Các đặc tính dược lý và dược động học của β -blockers có thể thay đổi (Bảng 106.2). Tính chọn lọc trên tim có xu hướng bị mất ở liều cao và hiệu quả ổn định màng thì ở liều điều trị tối thiểu, cứ cho rằng đây là một vai trò quan trọng hơn [1]. Rối loạn chức năng màng tế bào có thể xuất hiện nhiều ở hệ thần kinh trung ương (CNS) và tác dụng làm dịu cơ tim ở bệnh nhân bị ngộ độc bởi các thuốc hoạt động màng như propranolol. Chu kỳ bán hủy có thể kéo dài đáng kể ở bệnh nhân suy giảm tưới máu gan và thận [1]. Các bệnh nội tại ở tim, thận, gan cũng như các thuốc cùng được sử dụng có hoạt tính tương tự làm tăng nguy cơ ngộ độc.

TABLE 106.2 Các đặc tính dược lý và dược động học của thuốc chẹn β -Adrenergic

Thuốc	Hoạt tính chẹn thụ thể Adrenergic	Hoạt tính giống giao cảm nội tại	Tính tan trong mỡ	Mức độ hấp thu (%)	Sinh khả dụng đường uống (%)
Acebutolol	β_1^a	+	Thấp	90	20–60
Atenolol	β_1^a	0	Thấp	≈ 50	≈ 50
Betaxolol	β_1^a	0	Thấp	100	89
Bisoprolol	β_1^a	0	Thấp	≥ 90	80
Esmolol	β_1^a	0	Trung bình	NA	NA
Metoprolol, tác dụng dài	β_1^a	0	Trung bình	95	40–50
Carteolol	β_1, β_2	++	Thấp	80	85
Nadolol	β_1, β_2	0	Thấp	30	30–50
Penbutolol	β_1, β_2	+	Cao	≈ 100	≈ 100
Pindolol	β_1, β_2	+++	Trung bình	95	≈ 100
Propranolol, tác dụng dài	β_1, β_2	0	Cao	90	30
Sotalol	β_1, β_2	0	Thấp	Không có dữ liệu	90–100
Timolol	β_1, β_2	0	Thấp đến trung bình	90	75

Carvedilol	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$	0	Cao	NA	25–35
Labetalol	β_1, α_1	0	Trung bình	100	30–40

0, không; +, thấp; ++, trung bình; +++, cao; NA, không áp dụng (chỉ có sẵn tiêm mạch).

^aỨc chế thụ thể β_2 (phế quản và mạch máu) ở liều cao hơn.

^bỞ bệnh nhân cao tuổi cao huyết áp có chức năng thận bình thường, $t_{1/2}$ biến thiên (7–15 giờ).

Reprinted from Olin BR, Hebel SK (eds): Drug Facts and Comparisons. St. Louis, MO, Facts and Comparisons, Inc, 1997; Hardman J, Limbird L, Molinoff P, et al. (eds): Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York, NY, McGraw-Hill, 1996.

ĐỘC TÍNH TRÊN LÂM SÀNG

Các biểu hiện chính liên quan đến hệ thống tim mạch và hệ thần kinh trung ương (CNS). Các ảnh hưởng lên hô hấp, mạch máu ngoại biên và chuyển hóa (hạ đường huyết và tăng kali máu) hiếm khi được báo cáo [1,2].

Bệnh nhân bị ngộ độc nặng thường có hạ huyết áp và nhịp tim chậm. Nhịp tim nhanh và tăng huyết áp đã được báo cáo với các thuốc có hoạt tính giao cảm nội tại, đặc biệt là pindolol [1]. Suy tim sung huyết và phù phổi hiếm khi được báo cáo và chủ yếu xảy ra ở những bệnh nhân bị bệnh tim nền tảng [3]. Các biểu hiện điện tâm đồ có thể bao gồm khoảng PR kéo dài, chậm dẫn truyền trong thất, block AV tiến triển, đoạn ST không đặc hiệu và thay đổi sóng T, tái cực sớm, QTc kéo dài, và vô tâm thu [4–6]. Ngộ độc sotalol có thể dẫn đến tim nhanh thất, xoắn đỉnh, rung thất và ngoại tâm thu thất đa dạng [7]. Labetalol, cũng có các đặc tính ức chế thụ thể β nhẹ, có thể gây ra hạ huyết áp sâu sắc, có thể do giảm sức cản mạch máu ngoại biên.

Sự suy giảm mức độ của ý thức, từ buồn ngủ đến hôn mê có co giật, là một đặc tính phổ biến khác của ngộ độc β -blocker. Sự suy giảm CNS đáng kể đã được báo cáo trong trường hợp không có sự tổn thương về tim mạch [1] hoặc hạ đường huyết và có thể là do ảnh hưởng trực tiếp màng tế bào [8]. Giảm tưới máu não, thiếu oxy máu, và nhiễm toan hô hấp hay chuyển hóa thường góp phần gây độc tính CNS. Các β -blockers có độ hòa tan trong mỡ cao (ví dụ: propranolol, penbutolol, metoprolol) có khả năng gây ra ảnh hưởng lên CNS nhiều hơn so với những β -blockers có độ hòa tan trong mỡ thấp (ví dụ: atenolol) [9].

Co thất phế quản là một hậu quả tương đối hiếm gặp của ngộ độc β -blocker và thường xảy ra ở những bệnh nhân có bệnh phản ứng đường hô hấp từ trước. Trong hầu hết các trường hợp, suy giảm hô hấp dường như là thứ phát do ảnh hưởng của CNS [10-11].

Hạ đường huyết không phải là một biến chứng thường gặp của ngộ độc β -blocker, mặc dù nó có xảy ra. Nó dường như phổ biến hơn ở bệnh nhân đái tháo đường, trẻ em, và bệnh nhân urea máu cao, và nó là hậu quả của suy giảm ly giải đường và tân tạo glycogen ở gan [12]. Một đáp ứng nhịp tim nhanh yếu ớt đối với hạ đường huyết có thể xảy ra ở bệnh nhân ngộ độc β -blocker, mặc dù các triệu chứng khác của hạ đường huyết dường như không có.

ĐÁNH GIÁ CHẨN ĐOÁN

Hỏi bệnh sử bao gồm thời gian, số lượng, và công thức của các loại thuốc đã uống; hoàn cảnh liên quan; thời gian khởi phát và tính chất của bất kỳ triệu chứng nào; và điều trị được thực hiện trước khi đến, cũng như các vấn đề sức khỏe nền tảng. Có thể khó nhận ra ngộ độc β -blocker, đặc biệt là khi uống nhiều loại thuốc [1]. Ngộ độc β -blocker nên được nghi ngờ ở bệnh nhân hạ huyết áp hoặc tiến triển co giật đột ngột hoặc những bệnh nhân nhịp tim chậm đề kháng với liều thông thường của thuốc điều chỉnh rối loạn nhịp tim. Đánh giá bệnh nhân nghi ngờ ngộ độc β -blocker nên bắt đầu với một bộ đầy đủ dấu hiệu sinh tồn, theo dõi nhịp tim liên tục, và đo điện tâm đồ 12 chuyển đạo. Khám thực thể nên tập trung vào các hệ thống tim mạch, phổi và thần kinh. Dấu hiệu sinh tồn và khám thực thể nên được lặp lại thường xuyên.

Nồng độ thuốc trong máu có thể giúp xác định chẩn đoán nhưng hiếm khi có được đủ nhanh để giúp ích cho lâm sàng. Ngoài ra, sự khác biệt trong chuyển hóa và tương tác giao cảm ở từng cá thể bệnh nhân có thể gây khó khăn cho việc giải thích nồng độ thuốc trong máu [1,2]. Một mẫu máu và nước tiểu có thể được lưu lại để phân tích sau này cho các trường hợp pháp y. Theo dõi nhịp tim liên tục, phân tích điện tâm đồ 12 chuyển đạo, và đo độ bão hòa oxy nên là thường quy. Đánh giá cận lâm sàng của bệnh nhân có triệu chứng nên bao gồm điện giải, BUN, creatinine, bicarbonate và glucose. Khí máu động mạch và phim xquang ngực nên được thu thập như là chỉ định lâm sàng. Acetaminophen và aspirin trong máu nên được tìm ở bệnh nhân có ý tưởng tự sát.

Chẩn đoán phân biệt ngộ độc β -blocker bao gồm thuốc chống loạn nhịp, thuốc chẹn kênh calci, thuốc cholinergic, clonidine, digitalis, chất ma túy, thuốc ngủ an thần và thuốc chống trầm cảm ba vòng. Sốc phản vệ, sốc tim, sốc giảm thể tích và sốc nhiễm trùng cũng nên được xem xét.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị chủ yếu là hỗ trợ. Điều này có thể bao gồm đặt nội khí quản kịp thời và thông khí cơ học và quản lý rối loạn nhịp tim đe dọa đến tính mạng, tụt huyết áp, co thắt phế quản và co giật. Những việc này nên làm trước bất kỳ biện pháp nào (như được mô tả sau) được sử dụng để ngăn ngừa hoặc giảm sự hấp thu thuốc. Đo đường huyết tại giường hoặc, lập tức bolus tĩnh mạch glucose (50ml D50W ở người lớn; 5 mL/ kg D10W ở trẻ em) cũng như naloxone (2 mg ở người lớn và trẻ em) nên được xem xét cho bệnh nhân bị thay đổi trạng thái tinh thần.

Than hoạt tính là phương pháp được ưu tiên để làm sạch đường tiêu hóa. Việc rửa dạ dày chưa được chứng minh là cải thiện kết cục sau khi ngộ độc và không nên được sử dụng thường quy, nhưng có thể được xem xét cho bệnh nhân ngộ độc qua đường tiêu hóa mới đây khiến đe dọa tính mạng mà chưa được gây nôn [13]. Rửa toàn bộ ruột với polyethylene glycol với tốc độ 2 L mỗi giờ cho đến khi nước thải trực tràng sạch sẽ có thể được xem xét cho làm sạch đường tiêu hóa do quá liều thuốc dạng bào chế phóng thích biến đổi.

Tụt huyết áp nên được điều trị đầu tiên bằng dịch tinh thể một cách thận trọng. Bởi vì tụt huyết áp ít đáp ứng chỉ với điều trị này và vì việc truyền lượng lớn (hơn 2L) dịch có thể gây nguy cơ tiến triển phù phổi, nên sử dụng các thuốc co bóp kịp thời như dopamine, dobutamine, epinephrine, norepinephrine hoặc phenylephrine [14]. Nhịp tim chậm do ngộ độc chất đối kháng β -adrenergic hiếm khi đáp ứng với atropine.

Calcium

Mục tiêu của liệu pháp calci là làm tăng nồng độ calci ngoại bào, từ đó làm tăng dòng calci đi qua bất kỳ kênh calci bị chặn nào. Calci đã chứng minh hiệu quả trong các mô hình động vật [15] và sự cải thiện đã được báo cáo các trường hợp trên người [16]. Tuy nhiên, các đáp ứng có thể thay đổi và thường ngắn ngủi, và những bệnh nhân ngộ độc đáng kể thường không cải thiện với một mình calci. Rối loạn dẫn truyền, tính co bóp và huyết áp có thể được cải thiện, nhưng nói chung thường không tăng nhịp tim.

Calcium chloride so với calcium gluconate chứa gấp ba lần lượng calci nguyên tố trên mili đương lượng cơ bản (10% calci chloride: 272 mg calci nguyên tố hoặc 13,6 mEq mỗi 1g trong ống thuốc; 10% calcium gluconate: 90 mg nguyên tố calci hoặc 4,5 mEq mỗi 1g ống thuốc). Tuy nhiên, calci chloride chỉ được khuyến cáo để cung cấp thông qua một catheter tĩnh mạch trung tâm. Calci gluconate có thể được cung cấp thông qua một đường ngoại vi.

Liều calci tối ưu không được biết rõ. Liều ban đầu thường được cho là bolus (10-20 mL 10% calcium chloride, hoặc 30-60 ml 10% calcium gluconate). Có thể bolus thêm mỗi 10 đến 20 phút. Một liều bolus nên trong khoảng thời gian 5 phút kết hợp với theo dõi tim vì truyền nhanh dẫn đến tụt huyết áp, phân ly nhĩ thất và rung thất. Các tác dụng của bolus có thể thoáng qua và có thể cần phải truyền liên tục. Truyền có thể được bắt đầu ở 0,4 mL/kg/h đối với calcium chloride và 1,2 mL/kg/h đối với calcium gluconate và được chuẩn độ để có tác dụng. Có thể cho bolus thêm khi cần thiết. Cần theo dõi nồng độ calci. Tăng calci ion hóa máu lên 2 đến 3 mEq/L cải thiện hiệu suất tim của chó trong ngộ độc verapamil, và là một mục tiêu hợp lý để đạt được. Có thể tiếp tục điều trị khi cần nếu bệnh nhân chỉ đáp ứng với điều trị calci mặc dù nồng độ calci máu cao. Tăng calci máu có thể dẫn đến suy thận và thiếu máu cục bộ chi hay mạc treo ruột. Đó là khuyến cáo để ngăn chặn truyền calci nếu tác dụng bất lợi được quan sát thấy.

Glucagon

Mặc dù không có thử nghiệm đối chứng về glucagon trong quá liều β -blocker ở người, glucagon đã được xem như một tác nhân hiệu quả để đảo ngược tình trạng tụt huyết áp và nhịp tim chậm trong nhiều trường hợp được báo cáo [17,18] và có một lịch sử sử dụng lâu dài. Glucagon thường cho như một bolus ban đầu từ 3 đến 5 mg ở người lớn và 0,05 mg/kg ở trẻ em. Nếu không đáp ứng với liều bolus ban đầu, thì có thể cho liều bolus thứ hai từ 6 đến 10 mg (0,10 mg/kg ở trẻ em). Thời gian bán hủy của glucagon là 20 phút, vì thế truyền tĩnh mạch liên tục từ 1 đến 10 mg mỗi giờ được khuyến cáo nếu bolus thành công trong việc cải thiện các thông số huyết động. Tốc độ truyền liên tục được cài đặt ở tốc độ bolus thành công (tức là, nếu một liều 5 mg bolus thành công, truyền sẽ là 5 mg mỗi giờ). Tổng liều lớn có thể là cần thiết. Nên giảm liều một khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân được cải thiện. Cơ chế mà glucagon tạo ra các tác dụng tăng co bóp và tăng nhịp tim được cho là do hoạt hóa adenylyl cyclase, chuyển adenosine triphosphate thành cAMP thông qua một thụ thể độc lập, thay đổi độ dẫn ion màng, thay đổi dòng calci đi vào và tăng khả năng co bóp ngay cả khi sự xuất hiện sự ức chế hoàn toàn β -adrenergic [17].

Chất ức chế Phosphodiesterase

Việc sử dụng đồng thời nhiều tác nhân có thể có hiệu quả khi một tác nhân đơn lẻ thất bại. Mặc dù có triển vọng về mặt lý thuyết, nhưng các chất ức chế phosphodiesterase như amrinone và milrinone, ức chế sự phân hủy cAMP thành AMP, chưa cho thấy vượt trội hơn glucagon trong việc đảo ngược tác dụng huyết động của quá liều β -blocker ở mô hình chó [19]. Người ta đã gợi ý chất ức chế phosphodiesterase có thể được sử dụng trong trường hợp ngộ độc β -blocker khi không có đủ liều glucagon [19]. Chất ức chế phosphodiesterase enoximone đã được sử dụng thành công trong trường hợp quá liều β -blocker [20].

Sodium Bicarbonate

Một số thuốc β -blockers (propranolol, carvedilol, pindolol và acebutolol) cũng tác dụng trên các kênh natri ở tim tạo ra tác dụng ổn định màng có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim như quá liều quinidin (ví dụ, phức bộ QRS rộng). Tác dụng này có thể đáp ứng với bolus tĩnh mạch sodium bicarbonate, mặc dù trong một mô hình chó thì sodium bicarbonate không có hiệu quả điều trị ngộ độc propranolol gây ra nhịp tim chậm, hạ huyết áp, và QRS rộng [21]. Trong một báo cáo trường hợp, sodium bicarbonate dường như đảo ngược QRS rộng sau khi dùng quá liều acebutolol [22]. Liều khuyến cáo là 1 đến 2 mEq/kg truyền nhanh chóng trong vài phút.

Điều trị insulin liều cao và duy trì đường huyết ổn định

Insulin liều cao trong khi duy trì đường huyết bình thường đã được đề ra như một thuốc giải độc cho ngộ độc β -blocker. Insulin là một tác nhân co bóp, có thể tăng cường đáp ứng với catecholamin và đảo ngược tình trạng toan chuyển hóa. Mặc dù kết quả ở động vật nhiều hứa hẹn [23,24], nhưng cần nghiên cứu thêm ở người. Có một số báo cáo trường hợp ở người mà insulin liều cao giúp cải thiện các thông số huyết động đối với quá liều vài β blocker riêng biệt [25,26]. Khuyến cáo chung, liều khởi đầu là 1,0 U/kg bolus, sau đó truyền liên tục 0,5 đến 1,0 U/kg/h. Tốc độ này có thể được hiệu chỉnh tùy theo tác dụng. Tiếp theo là D10W hoặc D25W có chứa kali chloride nên được truyền tĩnh mạch đồng thời với truyền insulin ở tốc độ vừa đủ để duy trì nồng độ glucose và kali máu trong khoảng bình thường.

Vasopressin

Việc sử dụng vasopressin điều trị ngộ độc β -blocker đã được đề xuất. Trong một thử nghiệm trên động vật so sánh vasopressin với glucagon để điều trị ngộ độc β -blocker; vasopressin không làm tăng tỷ lệ sống và cũng không có ảnh hưởng đáng kể đến bất kỳ thông số tim nào được thử nghiệm so với glucagon [27]. Điều trị bằng insulin liều cao cũng cải thiện sự sống còn khi so sánh với nhóm vasopressin và epinephrine trong mô hình lợn [24].

Nhũ tương Lipid

Việc sử dụng nhũ tương lipid đã được đề xuất để điều trị các tác dụng độc tính trên tim của thuốc tê vùng. Ngộ độc bupivacain trên các mô hình động vật khác nhau đã cho thấy sự hồi phục nhanh hơn tuần hoàn tự phát sau khi điều trị bằng liệu pháp nhũ tương lipid [28,29] cũng như cải thiện các thông số động học của tim khi so sánh với epinephrine [30]. Trong một mô hình thỏ, nhũ tương lipid cải thiện tình trạng tụt huyết áp do propranolol khi so sánh với giả dược [31]. Trong một nghiên cứu riêng biệt ở chuột, điều trị trước với nhũ tương lipid làm giảm đáng kể thời gian QRS và không cải thiện đáng kể tình trạng nhịp tim chậm do propranolol khi so sánh với giả dược [32]. Kết quả tích cực với việc sử dụng nhũ tương lipid đã được mô tả trong các báo cáo trường hợp ở người về quá liều bupivacaine [33,34], bupropion và lamotrigine [35], quetiapine và sertraline [36]. Không có thử nghiệm có đối chứng ở người nhưng trong một số báo cáo trường hợp có nhiều sự cải thiện [25,37]. Cơ chế làm thế nào nhũ tương lipid có thể hữu ích thì không được hiểu hoàn toàn. Giải thích có thể bao gồm việc tạo ra bồn chứa lipid cho các thuốc tan trong chất béo, sự tăng cường các cơ chất năng lượng của tim, hoặc cải thiện chức năng cơ tim bằng cách làm tăng calci nội bào [37]. Không có phác đồ liều chuẩn nào cả. Tuy nhiên, một liều nạp 1,5 ml/kg được truyền trong hơn 1 phút, lặp lại 1-2 lần mỗi 3 đến 5 phút khi cần, thường được sử dụng. Nếu cải thiện huyết động được ghi nhận, theo sau liều nạp nên là một liều truyền liên tục với tốc độ 0,25-0,5 ml/kg/phút. Có thể tìm thêm thông tin tại www.lipidrescue.org.

Loại bỏ ngoài cơ thể

Mặc dù hiệu quả của thẩm tách máu với ngộ độc cấp β -blocker chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, nhưng về mặt lý thuyết là có thể loại bỏ β -blocker, những chất có thể tích phân bố thấp, không gắn kết protein đáng kể và có tính ưa nước. Những thuốc bao gồm bao gồm acebutolol, atenolol, nadolol, sotalol và timolol. Thẩm tách máu dường như có ích về mặt lâm sàng trong một số báo cáo trường hợp liên quan đến nhiều β -blockers khác nhau [38,39]. CVVHDF (siêu lọc máu liên tục có thẩm tách) cũng đã được sử dụng thành công để điều trị quá liều atenolol/nifedipine kết hợp [40].

Các can thiệp khác

Cao huyết áp thoáng qua do pindolol thường không cần điều trị chuyên biệt. Các thuốc tác dụng ngắn như nitroprusside nên được sử dụng nếu xảy ra cao huyết áp rõ rệt, đặc biệt nếu nó kèm theo thiếu máu cục bộ cơ quan. Rối loạn nhịp thất do sotalol đã được điều trị bằng lidocain, isoproterenol, magnesium, và khử rung tim. [5]. Có thể cần tạo nhịp tim điện học nếu nhịp tim chậm, tụt huyết áp và sự ức chế tim không đáp ứng với điều trị bằng thuốc [1], hoặc nếu rối loạn nhịp nhanh thất kết hợp với khoảng QTc kéo dài khó kiểm soát [5]. Đối với quá liều nặng, máy tạo nhịp tim có thể không bắt được. Mà nếu có bắt được, thì nhịp tim tăng lên có thể không làm tăng huyết áp. Nhịp tim lớn hơn 90 đến 100 nhịp mỗi phút giảm đáng kể thời gian đổ đầy tâm trương và có thể ảnh hưởng bất lợi đến sự co bóp. Bóng đối xung nội động mạch chủ và tuần hoàn ngoài cơ thể [41] đã được sử dụng thành công để hỗ trợ tim mạch.

Bệnh nhân quá liều β -blocker mà có dấu hiệu sinh tồn bất thường, thay đổi tri giác hay rối loạn nhịp tim khi đến viện nên được nhập vào đơn vị chăm sóc đặc biệt. Nếu các dấu hiệu sinh tồn có thể được hỗ trợ, việc phục hồi hoàn toàn sẽ được mong đợi trong 24 đến 48 giờ. Bệnh nhân có thể xuất viện sau ít nhất 6 giờ được quan sát ở phòng cấp cứu nếu uống phải sản phẩm phóng thích ngay lập tức, biểu hiện ngộ độc nhẹ đến không ngộ độc và vẫn còn hay bắt đầu không có triệu chứng, có dấu hiệu sinh tồn bình thường ở thời điểm xuất viện và đã được điều trị than hoạt tính. Những bệnh nhân này nên được giới thiệu để đánh giá về tâm thần trong trường hợp quá liều do cố ý hoặc xuất viện có sự chăm sóc của một người quan sát đáng tin cậy sau một sự cố quá liều (tình cờ). Bất kỳ triệu chứng nào khác đều bắt buộc quan sát lâu hơn hoặc nhập viện. Do khả năng ngộ độc chậm, nên khuyến cáo quan sát kéo dài sau khi quá liều thuốc dạng bào chế phóng thích biến đổi.

REFERENCES

1. Frishman W, Jacob H, Eisenberg E, et al: Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 8. Self-poisoning with beta-adrenoceptor blocking agents: recognition and management. *Am Heart J* 98:798–811, 1979.
2. Prichard BN, Battersby LA, Cruickshank JM: Overdosage with beta-adrenergic blocking agents. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 3:91–111, 1984.
3. Richards DA, Prichard BN: Self-poisoning with beta-blockers. *Br Med J* 1:1623–1624, 1978.
4. Lagerfelt J, Matell G: Attempted suicide with 5.1 g of propranolol. A case report. *Acta Med Scand* 199:517–518, 1976.
5. Khan A, Muscat-Baron JM: Fatal oxprenolol poisoning. *Br Med J* 1:552, 1977.
6. Gwinup GR: Propranolol toxicity presenting with early repolarization, ST segment elevation, and peaked T waves on the ECG. *Ann Emerg Med* 17:171–174, 1988.
7. Baliga BG: Beta-blocker poisoning: prolongation of Q-T interval and inversion of T wave. *J Indian Med Assoc* 83:165, 1985.
8. Frishman W, Kostis J, Strom J, et al: Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 6. A comparison of pindolol and propranolol in treatment of patients with angina pectoris. The role of intrinsic sympathomimetic activity. *Am Heart J* 98:526–535, 1979.
9. Buiumsohn A, Eisenberg ES, Jacob H, et al: Seizures and intraventricular conduction defect in propranolol poisoning. A report of two cases. *Ann Intern Med* 91:860–862, 1979.
0. Wallin CJ, Hulting J: Massive metoprolol poisoning treated with prenalterol. *Acta Med Scand* 214:253–255, 1983.
1. Weinstein RS, Cole S, Knaster HB, et al: Beta blocker overdose with propranolol and with atenolol. *Ann Emerg Med* 14:161–163, 1985.
2. Bressler P, DeFronzo RA: Drugs and diabetes. *Diabetes Rev* 2:53–84, 1994.
3. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, et al: Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol* 51:140–146, 2013.
4. Critchley JA, Ungar A: The management of acute poisoning due to beta-adrenoceptor antagonists. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 4:32–45, 1989.

5. Vick JA, Kandil A, Herman EH, et al: Reversal of propranolol and verapamil toxicity by calcium. *Vet Hum Toxicol* 25:8–10, 1983.
6. O'Grady J, Anderson S, Pringle D: Successful treatment of severe atenolol overdose with calcium chloride. *CJEM* 3:224–227, 2001.
7. Illingworth RN: Glucagon for beta-blocker poisoning. *Practitioner* 223:683–685, 1979.
8. Robson RH: Glucagon for beta-blocker poisoning. *Lancet* 1:1357–1358, 1980.
9. Love JN, Leasure JA, Mundt DJ, et al: A comparison of amrinone and glucagon therapy for cardiovascular depression associated with propranolol toxicity in a canine model. *J Toxicol Clin Toxicol* 30:399–412, 1992.
0. Hoeper MM, Boeker KH: Overdose of metoprolol treated with enoximone. *N Engl J Med* 335:1538, 1996.
1. Love JN, Howell JM, Newsome JT, et al: The effect of sodium bicarbonate on propranolol-induced cardiovascular toxicity in a canine model. *J Toxicol Clin Toxicol* 38:421–428, 2000.
2. Donovan KD, Gerace RV, Dreyer JF: Acebutolol-induced ventricular tachycardia reversed with sodium bicarbonate. *J Toxicol Clin Toxicol* 37:481–484, 1999.
3. Kerns W, Schroeder D, Williams C, et al: Insulin improves survival in a canine model of acute beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 29:748–757, 1997.
4. Holger JS, Engebretsen KM, Fritzlar SJ, et al: Insulin versus vasopressin and epinephrine to treat beta-blocker toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 45:396–401, 2007.
5. Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, et al: Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high dose insulin. *Clin Toxicol* 48:227–229, 2010.
6. Page C, Hacket LP, Isbister GK: The use of high-dose insulin-glucose euglycemia in beta-blocker overdose: a case report. *J Med Toxicol* 5:139–143, 2009.
7. Holger JS, Engebretsen KM, Obetz CL, et al: A comparison of vasopressin and glucagon in beta-blocker induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 44:45–51, 2006.
8. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, et al: Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 88:1071–1075, 1998.
9. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, et al: Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth*

Pain Med 28:198–202, 2003.

0. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, et al: Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 108:907–913, 2008.
1. Harvey MG, Cave GR: Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits. *J Med Toxicol* 4:71–76, 2008.
2. Cave G, Harvey MG, Castle CD: The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: a preliminary study. *J Med Toxicol* 2:4–7, 2006.
3. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, et al: Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 106:1578–1580, 2008.
4. Foxall G, McCahon R, Lamb J, et al: Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 62:516–518, 2007.
5. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, et al: Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 51:412–415, 415.e1.
6. Finn SDH, Uncles DR, Willers J, et al: Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia* 64:191–194, 2009.
7. Samuels RL, Uncles DR, Willers JW: Intravenous lipid emulsion treatment for propranolol toxicity: another piece in the lipid sink jigsaw fits. *Clin Toxicol* 49:769, 2011.
8. Snook CP, Sigvaldason K, Kristinsson J: Severe atenolol and diltiazem overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 38:661–665, 2000.
9. Rooney M, Massey KL, Jamali F, et al: Acebutolol overdose treated with hemodialysis and extracorporeal membrane oxygenation. *J Clin Pharmacol* 36:760–763, 1996.
0. Pfaender M, Casetti PG, Azzolini M, et al: Successful treatment of a massive atenolol and nifedipine overdose with CVVHDF. *Minerva Anesthesiol* 74:97–100, 2008.
1. Rygnestad T, Moen S, Wahba A, et al: Severe poisoning with sotalol and verapamil. Recovery after 4 h of normothermic CPR followed by extra corporeal heart lung assist. *Acta Anaesthesiol Scand* 49:1378–1380, 2005.