

Högdos insulin- euglykemitterapi vid svår toxisk myokard- depression

ETT VIKTIGT TILLSKOTT I BEHANDLINGARSNALEN

Förgiftningar orsakade av överdoser av kalciumflödeshämmare och betablockerare är fruktade på grund av den svåra hemodynamiska påverkan de kan orsaka. Riskerna för att utveckla allvarliga symtom är kopplade till flera faktorer: vilket preparat som överdoserats och i vilken mängd, om andra preparat med kardiovaskulär verkan intagits samtidigt och omfattningen av bakomliggande kardiovaskulär sjuklighet hos patienten.

Om allvarlig cirkulationspåverkan väl har uppstått kan även de patienter som inkommit tidigt till sjukhus vara svåra att rädda till livet, vilket är ovanligt inom dagens västerländska förgiftningspanorama. Under senare år har högdos insulin-euglykemitterapi tilldragit sig ett växande intresse som behandlingsmetod vid kardiell svikt orsakad av dessa förgiftningar. Insulinets kardiella effekter har varit kända sedan 1920-talet. Behandling med GIK-dropp (glukos-insulin-kalium), som anses kunna motverka skadeutbredningen vid kardiell ischemi, har studerats och i perioder använts inom hjärtsjukvården sedan 1960-talet [1, 2].

Vid högdos insulin-euglykemitterapi använder man

HUVUDBUDSKAP

- Förgiftningar med kalciumantagonister och/eller betablockerare kan leda till svår cirkulationssvikt med hög dödlighet trots sjukvårdsinsatser.
- Höga doser snabbverkande insulin (1–10 E/kg/timme) har i djurstudier och humanfall motverkat hjärtpåverkan i samband med dessa förgiftningar.
- Högdos insulin-euglykemitterapi är ett viktigt tillskott till behandlingsarsnalen vid dessa förgiftningar och bör övervägas i alla fall av uttalad hjärtpåverkan.
- Behandlingsråd för högdos insulin-euglykemitterapi i det enskilda fallet kan fås via Giftinformationscentralen.

Erik Lindeman, överläkare, Giftinformationscentralen, Stockholm
● erik.lindeman@gic.se

Lovisa Baer Eriksen, specialistläkare, anesthesi- och intensivvårdskliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm

Martin Thorsson, specialistläkare, operations- och intensivvårdskliniken, Hallands sjukhus Varberg

Johanna Nordmark Grass, med dr, överläkare, Giftinformationscentralen, Stockholm

FAKTA 1. Fallgenomgång

Genomgång av fall av förgiftning med kalciumflödeshämmare och betablockerare där Giftinformationscentralens telefonjour kontaktats

METOD

Giftinformationscentralens databas¹ genomfördes efter fall där kalciumflödeshämmare eller betablockerare registrerats som huvudsakligt förgiftningsmedel under perioden januari 2010 till augusti 2016. Pediatriska förgiftningar och accidentella tillbud uteslöts, liksom förgiftningar med sotalol (n = 5), vars toxiska mekanism skiljer sig från övriga betablockerare. Sökresultaten filterades för att endast inkludera sjukhusvårdade fall där läkare vid Giftinformationscentralen varit inkopplad. De fall av hemodynamisk instabilitet där behandling utöver tillförsel av vätska och atropin getts definierades som »allvarliga» och valdes ut för analys.

RESULTAT

Mortalitetsrisk och risk för cirkulationsstillstånd

Sökmetoden identifierade 61 fall som uppfyllde kriterierna för allvarlig förgiftning. 2 patienter med tidigt cirkulationsstillstånd uteslöts ur materialet, eftersom de bedömdes ha avlidit före första sjukvårdskontakt. Av resterande 59 patienter avled 7 under sjukhusvistelsen. Utöver dessa identifierades 9 patienter med cirkulationsstillstånd under vårdtiden (avancerad HLR utfördes på 7 patienter, och ytterligare 2 patienter behandlades med ECMO [extrakorporeal membranoxxygenering]). Sjukhusmortaliteten i materialet var därmed 12 procent. Sammantaget utvecklade 27 procent cirkulationsstillstånd.

Risk kopplad till preparattyp

I majoriteten av förgiftningarna förekom förgiftningsmedel med toxisk verkan på flera nivåer av det kardiovaskulära systemet. Vanligast var blandförgiftningar (n = 42), ofta kombinationer av betablockerare och kalciumflödeshämmare av dihydropyridintyp (amlodipin och felodipin). I 10 fall var förgiftningsmedlet enbart en kalciumflödeshämmare av icke-dihydropyridintyp (verapamil eller diltiazem), som har uttalad hämmande verkan på både hjärta och kärltonus.

Vasodilatation eller hjärtpåverkan

Hjärtpåverkan definierades som ekokardiografi med nedsatt ejektionsfraktion och/eller hjärtfrekvens <70 slag/minut och samtidig cirkulationssvikt. Detta förekom i 93 procent av fallen (n = 55). Renodlad kärldilatation utan tecken till hjärtpåverkan förekom i 4 fall, samtliga förgiftningar med kalciumflödeshämmare av dihydropyridintyp ensam eller i kombination med ACE-hämmare. Ingen av dessa 4 patienter utvecklade cirkulationsstillstånd. Dihydropyridiner (amlodipin, felodipin och nifedipin) har huvudsakligen vasodilaterande egenskaper.

¹ Giftinformationscentralens databas utgörs av samtliga förgiftningstillbud där Giftinformationscentralen kontaktats. Här sparas i avidentifierad och kortfattad form den information som framkommer kring tillbudet, tillsammans med en sammanfattning av vilka behandlingsrekommendationer Giftinformationscentralen givit.

»Gynnsamma kliniska erfarenheter har medfört att metoden gått från att vara ett sista halmstrå till att nu rekommenderas som första linjens terapi ...«

TABELL 1. Toxikologiska analyser.

Fall 1				
Förgiftningsmedel	Prov vid ankomst till IVA ¹	Terapeutisk koncentration ²	Koncentration vid allvarlig förgiftning ²	Post mortem-koncentration ²
● Propranolol, i blod (mg/l)	0,4	0,075–0,1	3,1–4,5	4–29
● Nifedipin, i blod (mg/l)	Otillräcklig provtagningsmängd	–	–	–
Kommentar: Propranololkoncentrationen var relativt låg, och patientens uppgifter om intagen dos verkade stämma. Fallet illustrerar att även måttliga överdoser kan ge livshotande symptom då betablockerare och kalciumflödeshämmare kombineras.				
Fall 2				
Förgiftningsmedel	Prov 1 (före intermittent hemodialys) ¹	Prov 2 (vid avslut av intermittent hemodialys) ¹	Terapeutisk koncentration ²	Koncentration vid allvarlig-letal förgiftning ²
● Atenolol, i blod (mg/l)	27	13	0,54	Allvarlig förgiftning: 2,6–70
● Amlodipin, i blod (mg/l)	0,29	0,22	0,025	Letal förgiftning: ≥0,19
● Venlafaxin, i blod (mg/l)	5,7	6,6	0,2	Letal förgiftning: 6,6–95
Kommentar: Atenolol har låg proteinbindningsgrad och liten distributionsvolym och är, förutom sotalol, den enda betablockerare/kalciumflödeshämmare som kan elimineras med dialys. Metabolismen av atenolol är försumbar, och patienten var helt anurisk mellan provtagningsarna. Det är alltså sannolikt att den uppmätta sänkningen av atenololkoncentrationen förklaras av dialysbehandlingen. Som förväntat påverkades inte koncentrationerna av amlodipin eller venlafaxin.				

¹ Analyser utförda på rättstoxikologiska laboratoriet i Linköping.

² Uppgifter om terapeutiska och toxiska koncentrationer hämtade från Baselt [9].

dock avsevärt högre insulindoser (1–10 E/kg/timme) än vid behandling med GIK-dropp (ca 0,05–0,075 E/kg/timme) [3, 4]. Vid så höga insulindoser ses en positiv inotrop insulineffekt som verkar vara oberoende av den adrenerga signalaxel som går över betareceptorn via cAMP till de spänningskänsliga kalciumkanalerna [5, 6]. Högdos insulin-euglykemiterapi utgör därmed ett tilltalande behandlingsalternativ vid förgiftningar där denna signalaxel är blockerad. Gynnsamma kliniska erfarenheter har medfört att metoden gått från att vara ett sista halmstrå till att nu rekommenderas som första linjens terapi vid allvarlig hemodynamisk påverkan med inslag av kardiell svikt orsakad av förgiftning med kalciumflödeshämmare och/eller betablockerare [7, 8].

Nedan presenteras två fallbeskrivningar där patienter med dessa karakteristika fått högdos insulin-euglykemiterapi. I Fakta 1 presenteras en registerstudie av en grupp allvarliga förgiftningar med kalciumflödeshämmare och/eller betablockerare där Giftinformationscentralen kontaktats.

Fallbeskrivningarna och registerstudien vävs in i en avslutande diskussion om verkningsmekanism, indikationer och terapeutiska riktlinjer för högdos insulin-euglykemiterapi.

FALLBESKRIVNINGAR

I nedanstående två fall initierades kontakten med Giftinformationscentralen då patienten befann sig på akutrummet och skedde därefter fortlöpande. Toxikologiska analyser presenteras i Tabell 1 [9]. Båda patienterna led av depression och hade intagit tabletter i suicidsyfte. Båda erhöll, utöver vad som anges i fallbeskrivningarna, acetylcysteininfusion för paracetamolintoxikation.

Fall 1

En 51-årig kvinna med tablettbehandlad hypertoni inkom till sjukhus efter intag av ca 400 mg propranolol, 100 mg nifedipin, alkohol och låga till måttliga doser citalopram, zopiklon och paracetamol. Medicinskt kol

gavs i ambulansen, och vätskebehandling med Ringer-acetat påbörjades.

Vid ankomst till akutmottagningen, ca 1,5 timme efter tablettintag, var patienten vaken men cirkulatoriskt påverkad med hjärtfrekvens 40 slag/minut och blodtryck 65/40 mm Hg, och hon var kall perifert. Atropin hade ingen effekt, och behandling med dobutamin, noradrenalin och intravenöst kalciumglukonat inleddes på IVA. Allvarlig cirkulationspåverkan kvarstod dock, och patienten var anurisk.

Drygt 4 timmar efter förgiftningstidpunkten startades därför högdos insulin-euglykemiterapi. Snabbverkande insulin 1 E/kg gavs intravenöst som bolus, följt av en infusion på 1 E/kg/timme. Parallellt startades infusioner med glukos 100 mg/ml, 100 ml/timme, och kaliumklorid 8 mmol/timme.

Inom 1 timme steg blodtrycket till 100/50 mm Hg, hjärtfrekvensen till 50 slag/minut, och diures uppkom. Dobutamin och noradrenalin trappades ned och avslutades 2,5 respektive 8 timmar efter insättandet av högdos insulin-euglykemiterapi. Denna behandling pågick i 13 timmar. 1 dygn efter avslutad högdos insulin-euglykemiterapi fick patienten en självterminerande kramp, och B-glukos uppmättes då till 1,6 mmol/l. Upprepade bolusdoser av glukos 300 mg/ml gavs.

Patienten skrevs ut till hemmet, helt återställd, 4 dygn efter intoxicationen.

Fall 2

En 55-årig kvinna med hepatit C, alkoholmissbruk, levercirros och tablettbehandlad hypertoni inkom efter intag av stora mängder atenolol, amlodipin, venlafaxin och paracetamol tillsammans med alkohol. Patientens själv kunnat slå larm men var vid ankomsten medvetslös och i cirkulatorisk chock med blodtryck 65/40 mm Hg, hjärtfrekvens 45 slag/minut och laktat 5 mmol/l.

2 liter Ringer-acetat och atropin gavs utan effekt.

Upprepade bolusdoser adrenalin om 100 µg intravenöst ökade puls och blodtryck tillfälligt. Patienten intuberades, gavs aktivt kol och överflyttades till IVA, där man inledde högdos adrenalininfusion (1-1,5 µg/kg/minut under de första 7 timmarna) samt gav kalciumglukonat 60 ml intravenöst. Samtidigt startades högdos insulin-euglykemitterapi (1 E/kg insulin som bolus följt av infusion 1 E/kg/timme som ökades till 4 E/kg/timme under första timmen).

Eftersom atenolol är dialyserbart påbörjades IVA-dialys (kontinuerlig njurersättningsterapi) följd av 7 timmars konventionell hemodialys (intermittent hemodialys) med start 2 respektive 5 timmar efter ankomst till sjukhus. Det mobila ECMO (extrakorporeal membranoxxygenering)-teamet vidtalades tidigt och anlände när patienten varit 7 timmar på sjukhus. Vid denna tidpunkt hade tillståndet förbättrats med systoliskt blodtryck 80-90 mm Hg, hjärtfrekvens 60-70 slag/minut och ekokardiografi med normalstor vänsterkammare med måttlig generell hypokinesi och ejektionsfraktion 40 procent.

Patienten förblev stabil under de kommande timmarna, adrenalininfusionen ersattes av noradrenalin i standarddos och behandlingen med högdos insulin reducerades till 2 E/kg/timme. Behov av ECMO-behandling bedömdes inte föreligga.

Vid timme 12-13 (i samband med avslut av intermittent hemodialys och återgång till kontinuerlig njurersättningsterapi) försämrades puls, blodtryck och vänsterkammarfunktion (bedömd både via ekokardiografi och indirekt med centralvenös syremättnad), varvid insulindosen höjdes till 3 E/kg/timme och infusioner av adrenalin (0,1 µg/kg/minut) och milrinon (0,625 µg/kg/minut) sattes in.

Efter detta uppnåddes acceptabel hemodynamisk stabilitet. Adrenalininfusionen kunde avslutas 40 timmar efter ankomst till sjukhus. Milrinon avslutades dygnet därefter, då insulindosen också minskades till 0,7 E/kg/timme. Ett utsättningsförsök av insulin vid 72 timmar fick avbrytas på grund av tilltagande cirkulatorisk påverkan. Cirkulationen stabiliserades efter bolusdoser insulin 25 E + 50 E och återupptagen insulinfusion.

Härpå följande dygn förbättrades hjärtfrekvensen och blodtrycket, och ekokardiografi visade en hyperkinetisk vänsterkammare med ejektionsfraktion 70 procent.

Efter 96 timmars behandling avslutades högdos insulin-euglykemitterapi och den kontinuerliga njurersättningsterapi. Euglykemi vidmakthölls under behandlingstiden och drygt 24 timmar efter avslut av högdos insulin-euglykemitterapi genom tillförsel av glukos 200 mg/ml, 60-150 ml/timme.

Komplikationer i form av ventilatorassocierad pneumoni och delirium tillstötte, patienten trakeostomerades och kunde herefter tränas ur respiratorn. Hon skrevs ut till vårdavdelning efter 16 IVA-dygn och till hemmet efter ytterligare 13 dygn.

Vid utskrivning från sjukhus förelåg lätt kognitiv påverkan.

DISKUSSION

I Fakta 1 presenteras resultatet av en strukturerad

»Erfarenheten från dessa två fall ger stöd åt uppfattningen att insulin kan vara ett värdefullt alternativ eller komplement till standardterapi vid förgiftningar med kalciumflödeshämmare och/eller betablockerare.«

sökning i Giftinformationcentralens databas som identifierat ett antal fall av förgiftning med kalciumflödeshämmare och/eller betablockerare där allvarlig men potentiellt behandlingsbar hemodynamisk påverkan uppstått före eller under sjukhusvistelsen. Genomgången visar att risken för cirkulationsstillstånd var minst 27 procent och mortaliteten minst 12 procent, men komplikationsfrekvensen kan ha varit ännu högre på grund av ofullständiga data i det analyserade materialet.

Förbättrat omhändertagande skulle alltså kunna medföra betydande morbiditets- och mortalitetsvinster. Sammanställningen visar också att materialet domineras av förgiftningar med enskilda preparat (verapamil och diltiazem) eller preparatkombinationer (oftast kalciumflödeshämmare av dihydropyridintyp och betablockerare) där de farmakologiska effekterna medför samtidig myokarddepression, bradykarditendens och vasodilatation.

Sådana förgiftningar med verkan på flera nivåer av det kardiovaskulära systemet kan medföra allvarliga symtom redan vid förhållandevis låga doser, eftersom kroppens kompensationsmekanismer sätts ur spel. I en klar majoritet av fallen (93 procent) förekom ett betydande inslag av hjärtpåverkan i den kliniska bilden, liksom i de två fall som presenterats i detalj ovan. Dessa fall utgör i databasmaterialet de enda identifierbara tillfällen då högdos insulin-euglykemitterapi använts enligt moderna riktlinjer. Dessa fall är också de första där högdos insulin-euglykemitterapi getts under Giftinformationscentralens överinseende.

Erfarenheten från dessa två fall ger stöd åt uppfattningen att insulin kan vara ett värdefullt alternativ eller komplement till standardterapi vid förgiftningar med kalciumflödeshämmare och/eller betablockerare. I det första fallet sammanföll initierandet av högdos insulin-euglykemitterapi med en tydlig symptomförbättring som inte hade uppnåtts efter behandling med betastimulerare. I det andra fallet var det under det första knappa dygnet svårt att identifiera effekter av specifika interventioner när så många åtgärder utfördes samtidigt. Insulinets påverkan framstod i stället tydligare under de följande dyggen, då hjärtpåverkan kvarstod och ett utsättningsförsök av insulin medförde en övergående försämring.

Insulinets inotropa effekt ännu inte helt klarlagd

Insulinets förmåga att förbipassera en blockerad adrenerg signalaxel demonstrerades i skandinaviska djurförsök på 1980-talet [10, 11]. För att utesluta hypoglykemiutlöst adrenerg stimulering som förklaring

FAKTA 2. Riktlinjer för högdos insulin-euglykemitterapi

INDIKATION

Förgiftning med kalciumflödeshämmare och/eller betablockerare med hemodynamisk svikt.

Högdos insulin-euglykemitterapi startas vid myokardpåverkan där prompt svar på konventionell terapi (vätska, atropin, adrenergika, kalcium) uteblivit, eller omedelbart (parallellt med konventionell terapi) vid direkt livshotande tillstånd.

FÖRFARANDE

- Snabbverkande insulin: Bolus 1 E/kg + infusion 1 E/kg/timme intravenöst. Utvärdera behandlingseffekt var 10–15:e minut och öka vid behov insulininfusionen till max 10 E/kg/timme. Infusionslösningen bör vara 10 E/ml.
- De inotropa insulineffekterna inträder gradvis och når maximal effekt efter 15–40 minuter.
- Glukostillförsel: om P-glukos <10

mmol/l ges bolus glukos 300 mg/ml: 50 ml. Till alla startas infusion glukos 100 mg/ml via CVK. Infusionstakten titreras till B-glukos 6–10 mmol/l. Regelbunden kontroll av B-glukos, initialt var 30:e minut. Om stora volymer krävs för att hålla adekvat blodsockernivå, byt till glukoslösning med högre koncentration.

- Elektrolyter: Kontrollera Na, K, Ca, fosfat och Mg initialt samt 1 timme efter påbörjad insuliniterapi. Na och K följs här efter varje timme. Kalium ges som separat infusion via CVK vid K <3,5 mmol/l; startdos 5–10 mmol/timme. Målvärde K 3–3,5 mmol/l.
- Om dobutamin- eller adrenalin-infusion pågår trappas denna ut så snart cirkulationsstatus tillåter.
- Insulin har vasodilaterande effekt. Vid behov, behåll eller addera noradrenalin.

- Uttrappning av insulinstillförsel tidigast 12–24 timmar efter tablettintag och bara om patienten är hemodynamiskt stabil. Reducera insulin dosen med 20–50 procent och utvärdera timvis.
- Glukostillförsel bör fortsättas efter avslutad insulininfusion. Hypoglykemi kan utvecklas >24 timmar efter insulinavslut.
- Regelbundna kontroller av B-glukos och P-kalium fortsätts efter insulinutsättning och efter avslutad glukosinfusion. Täta kontroller (var 30:e minut) vid behandlingsförändring eller avvikande värden. Kan glesas ut (varannan till var fjärde timme) vid stabilitet.
- Kontrollerna avslutas tidigast 24–36 timmar efter avslutad insulinstillförsel. Minst 6 timmar ska också ha förflutit efter avslutad glukosinfusion.

till insulinets inotropa effekter behandlades hundar med propranolol (betablockerare) i doser som inducerade påtaglig myokarddepression. Insulin visade sig kunna reversera de toxiska symtomen helt. En initial mindre insulindos (0,5 E/kg) gav upphov till en ökning av hjärtminutvolymen, vilken skedde samtidigt med ökat myokardiellt glukosupptag. En efterföljande större insulindos (10 E/kg) gav upphov till kraftig inotrop effekt utan att glukosupptaget påverkades ytterligare.

Insulinets inotropa verkningsmekanism är ännu inte helt klarlagd men tycks, som det beskrivna experimentet antyder, innehålla både en metabol komponent och - vid ökande doser - en inotrop effekt kopplad till ökade kalciumflöden [5, 6, 12].

De skandinaviska resultaten har sedan upprepats i ytterligare djurstudier med både betablockerare och kalciumflödeshämmare som förgiftningsmedel, där man också visat ökad överlevnad vid jämförelser med klassiska terapimetoder som adrenergika, glukagon och kalcium [13–15].

Risk för hypoglykemi och hypokalemi

Högdos insulin-euglykemitterapi har under den senaste 15-årsperioden vunnit inbrott i klinisk praxis vid förgiftning med kalciumflödeshämmare och betablockerare och rekommenderas i aktuella internationella riktlinjer som första linjens terapi vid svåra förgiftningar [7, 8, 16]. Under samma tid har insulindoserna i klinisk praxis gradvis närmat sig de mycket höga doser som visats effektiva i djurmodellerna [17, 18].

Risken med behandlingen består främst i hypoglykemi och hypokalemi. Med parallella infusioner av glukos och kalium via CVK och täta kontroller av B-glukos och P-kalium tycks dock riskerna vara låga,

och inga incidenter som medfört sequelae finns rapporterade i litteraturen [19].

I fall 2 kunde euglykemi vidmakthållas genom tillförsel av 10–30 g glukos/timme under de 48 timmar då patienten erhöll 200 E insulin/timme. Detta glukosbehov kan förefalla förvånansvärt litet men är ganska typiskt enligt litteraturen [19]. Förklaringen ligger i att insulinets glykemiska effekt mätts vid serumnivåer långt under dem som uppkommer vid högdos insulin-euglykemitterapi [20]. Mättnadsfenomenet ses också vid insulinöverdosering i självskadesyfte, där ökande doser insulin är kopplade till mer långvarigt behov av intravenös glukostillförsel men inte till mer svårbehandlad hypoglykemi [19].

Insulineffekterna kan kvarstå i många dygn vid suicidala överdoseringar, vilket har förmodats vara en effekt av subkutana depåer av insulin med modifierad frisättning [19]. Glukosbehovet kan emellertid förbli långvarigt efter högdos insulin-euglykemitterapi då snabbverkande insulin tillförts intravenöst. I fall 1 ovan drabbades patienten av allvarlig hypoglykemi 24 timmar efter avslutad insuliniterapi; i en större publicerad fallserie behövdes glukostillförsel under i genomsnitt 25 timmar efter avslutad högdos insulin-euglykemitterapi [17]. Mekanismen är ofullständigt utredd, men kan sammanhånga med att den toxiska hemodynamiska svikten interfererat med den renala insulinmetabolismen, den huvudsakliga eliminationsvägen för insulin i systemcirkulationen [20].

Höga insulindoser medför också ökad kaliumtransport till intracellulärrummet, en effekt som når sitt maximum vid en insulinstillförsel på ca 0,3 E/kg/timme [20]. Lätt till mätlig hypokalemi är vanlig vid högdos insulin-euglykemitterapi och bör korrigeras med viss försiktighet till de lägre delarna av normal-

intervallet för att undvika efterföljande rekyleffekt med hyperkalemi.

Någon mätnadsnivå för de inotropa insulineffekterna har inte identifierats, utan de ökar i djurstudier med ökande insulindoser hela vägen upp till det i dag föreslagna övre dosintervallet vid högdos insulin-euglykemitterapi, 10 E/kg/timme [15]. Rekommenderad startdos är snabbverkande insulin 1 E/kg som bslusdos följt av infusion 1 E/kg/timme. Insulinet uppskattas nå maximal kardiell effekt efter ca 15–40 minuter [19]. För behandlingsriktlinjer se Fakta 2.

KONKLUSION

Patienter som överdoserat kalciumflödeshämmare och/eller betablockerare och utvecklat allvarlig he-

modynamisk påverkan löper stora risker att drabbas av cirkulationsstillestånd vid behandling med konventionella metoder. Högdos insulin-euglykemitterapi kan motverka den annars svårbehandlade myokarddepression som utgör ett betydande inslag vid majoriteten av dessa förgiftningar. Med adekvat övervakning är behandlingsmetoden säker, och den bör tillämpas i god tid innan irreversibel chock utvecklats. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:EPDS

REFERENSER

- Visscher MB, Muller EA. The influence of insulin upon the mammalian heart. *J Physiol*. 1927;62(4):341-8.
- Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, et al. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am J Cardiol*. 1962;9:166-81.
- Duncan AE, Kateby Kashy B, Sarwar S, et al. Hyperinsulinemic normoglycemia does not meaningfully improve myocardial performance during cardiac surgery: a randomized trial. *Anesthesiology*. 2015;123(2):272-87.
- Selker HP, Harris WS, Rackley CE, et al. Very early administration of glucose-insulin-potassium by emergency medical service for acute coronary syndromes: biological mechanisms for benefit in the IMMEDIATE Trial. *Am Heart J*. 2016;178:168-75.
- von Lewinski D, Bruns S, Walther S, et al. Insulin causes [Ca²⁺]_i-dependent and [Ca²⁺]_i-independent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circulation*. 2005;111(20):2588-95.
- Hsu CH, Wei J, Chen YC, et al. Cellular mechanisms responsible for the inotropic action of insulin on failing human myocardium. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(9):1126-34.
- St-Onge M, Anseu K, Cantrell FL, et al. Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med*. 2017;45(3):e306-15.
- Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):453-61.
- Baselt RC, editor. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Seal Beach, CA: Biomedical Publications; 2014.
- Reikerås O, Gunnes P, Sørli D, et al. Haemodynamic effects of high doses of insulin during acute left ventricular failure in dogs. *Eur Heart J*. 1985;6(5):451-7.
- Reikerås O, Gunnes P, Sørli D, et al. Metabolic effects of low and high doses of insulin during beta-receptor blockade in dogs. *Clin Physiol*. 1985;5(5):469-78.
- Kline JA, Raymond RM, Leonova ED, et al. Insulin improves heart function and metabolism during non-ischemic cardiogenic shock in awake canines. *Cardiovasc Res*. 1997;34(2):289-98.
- Kline JA, Tomaszewski CA, Schroeder JD, et al. Insulin is a superior antidote for cardiovascular toxicity induced by verapamil in the anesthetized canine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;267(2):744-50.
- Kerns W 2nd, Schroeder D, Williams C, et al. Insulin improves survival in a canine model of acute beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med*. 1997;29(6):748-57.
- Cole JB, Stellpflug SJ, Ellsworth H, et al. A blinded, randomized, controlled trial of three doses of high-dose insulin in poison-induced cardiogenic shock. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51(4):201-7.
- Yuan TH, Kerns WP 2nd, Tomaszewski CA, et al. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(4):463-74.
- Holger JS, Stellpflug SJ, Cole JB, et al. High-dose insulin: a consecutive case series in toxin-induced cardiogenic shock. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(7):653-8.
- Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, et al. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49(4):277-83.
- Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, et al (editors). Goldfrank's Toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Sterns RH, Grief M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int*. 2016;89(3):546-54.

SUMMARY

High dose insulin euglycemia therapy – an important addition to the treatment arsenal in severe toxic myocardial depression

Fifty-nine patients who developed hemodynamic symptoms necessitating treatment with vasopressors or inotropes after poisoning with calcium channel blockers (CCB) and beta blockers (BB) between January 2010 and August 2016 were identified by a search of the Poisons Information Centre database. In-hospital circulatory arrest occurred in 16/59 (27 %) and the mortality rate was 7/59 (12 %). Two cases of analytically confirmed combined BB and CCB poisoning were treated with high dose insulin therapy (HIE) and are presented in detail. The outcome in both cases was good. They were the only cases in the study population treated with HIE, although signs of cardiac dysfunction was present in 55/59 (93%) and in all cases of circulatory arrest. Animal studies and international clinical cases indicate that HIE is a safe and effective method to improve cardiac function in CCB and BB poisoning, and its implementation in Sweden may improve the outcome for this at risk population.