

16. Antidotes

(เฉพาะ glucagon)

ที่	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Glucagon HCl (ยา ก้ำพัวร์)	sterile powder	ไม่เลือก เหตุผล ในการรักษา Beta-blocker overdose และ Calcium Channel Blockers overdose นั้น สามารถใช้วิธีอื่นๆ ในการแก้ไขได้ เช่น ใช้ pacemaker ใช้ยากระตุ้นหัวใจ รวมทั้งการรักษาแบบประคับประคอง และในทางปฏิบัติ ระยะเวลาที่รอรับยา glucagon นั้นสามารถแก้ปัญหาพิษจากยาได้แล้ว

Original table

ที่	ชื่อยา	รูปแบบ	สาขาพิษวิทยา	สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด	ED
1	Glucagon HCl (ยา ก้ำพัวร์)	sterile powder	จ(2) เงื่อนไขการสั่งใช้ บำบัดพิษที่เกิดจากยากลุ่ม Beta-blocker poisoning และยากลุ่ม calcium channel blockers เหตุผล เป็นยาช่วยชีวิตโดยใช้เป็นยาสำรองกรณีการรักษาด้วยวิธีอื่นแล้วไม่ได้ผล	X เนื่องจากในการรักษา Beta-blocker overdose และ Calcium Channel Blockers overdose นั้น สามารถใช้วิธีอื่นๆ ในการแก้ไขได้ เช่น ใช้ pacemaker ใช้ยากระตุ้นหัวใจ รวมทั้งการรักษาแบบประคับประคอง และในทางปฏิบัติ ระยะเวลาที่รอรับยา glucagon นั้นสามารถแก้ปัญหาพิษจากยาได้แล้ว นอกจากนี้แพทย์โรคหัวใจไม่มีประสบการณ์ในการใช้ glucagon ในสภาวะดังกล่าว	X
			คทง.ประสานผล: ไม่เลือก เนื่องจากมียาอื่นในบัญชีใช้ได้อยู่แล้ว และให้ระบุแนวทางการรักษาบำบัดพิษที่เกิดจากยากลุ่ม Beta-blocker และยากลุ่ม Calcium channel blockers ไว้ในคู่มือการใช้ยา TNF		

หมายเหตุ

- ED = บัญชีย่อยของยา ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ;
- 1st = บัญชีย่อยของยา ตามข้อสรุปจากคณะกรรมการฯ แต่ละสาขา;
- 2nd = บัญชีย่อยของยา ตามข้อสรุปจากคณะกรรมการประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ;
- 3rd = บัญชีย่อยของยา ตามข้อสรุปจากอนุกรรมการพัฒนามาตรฐานบัญชียาหลักแห่งชาติ

ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

Glucagon ใ้ฉ่่นไข สำหรับการแก้พิษ beta-blocker (BB) overdose และ calcium-channel blocker (CCB) overdose ถูกพิจารณาโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา 2 สาขา ได้แก่ สาขาอาชีพเวชศาสตร์และพิษวิทยา และสาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด

พิษจากการได้รับ BB และ CCB เกินขนาดมีผลทำให้หัวใจเต้นช้าจนถึงหัวใจหยุดเต้น⁽¹⁾ ในประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยได้รับ BB และ CCB เกินขนาด ปีละประมาณ 18 – 36 ราย ในสหรัฐอเมริกา มีรายงานผู้เสียชีวิตปีละ 6 - 12 ราย⁽²⁾ การรักษาโดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ atropine ในการแก้ไขหัวใจเต้นช้า⁽³⁻⁵⁾ หากไม่ได้แนะนำให้ใช้ยาอื่นๆ ซึ่งรวมทั้ง glucagon หรือ insulin + glucose/dextrose^(1,3) อย่างไรก็ตาม หลักฐานที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพของยาทั้งสองมาจาก case reports เป็นส่วนใหญ่^(3, 6-12) แนวทางการรักษาอาการพิษดังกล่าวก็ยังมีข้อแนะนำต่อ glucagon^(3, 6-9) หรือ insulin^(3, 10) ที่ต่างกัน รวมทั้งมีหลักฐานที่ยังขัดแย้งกันอยู่^(11, 13) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจาก glucagon เช่น อาเจียน^(7, 14) ส่วน insulin ทำให้เกิด hypokalemia ได้⁽¹⁴⁾

สำหรับค่าใช้จ่ายในการรักษา สำหรับ glucagon มีค่าใช้จ่ายประมาณ 920,000 บาทต่อราย เนื่องจากต้องใช้ยาในขนาดสูง แต่รูปแบบยาที่มีเป็น 1 mg/vial ซึ่งผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่า โดยเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยอาจต้องใช้ถึง 200 vials และทำให้เกิดความยุ่งยากในการใช้ยา⁽⁵⁾ ส่วนการรักษาด้วย insulin จะมีค่าใช้จ่ายประมาณ 260 – 700 บาท

คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้พิจารณาแล้วเห็นว่า การรักษาพิษจาก BB หรือ CCB เกินขนาด สามารถใช้วิธีอื่น (เช่น การใส่ pacemaker) หรือยาอื่นที่มีในบัญชียา (เช่น atropine หรือ insulin) รักษาได้เช่นกัน จึงไม่เลือก glucagon ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

Glucagon ถูกเสนอให้ใช้ในเงื่อนไข overdose of beta-adrenergic blocking drug และ overdose of calcium channel blockers ซึ่งพิจารณาร่วมกันโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสองสาขา ได้แก่ สาขาอาชีพเวชศาสตร์และพิษวิทยา และสาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด

ข้อมูลด้านวิชาการจัดทำโดยเรียงตาม Health Technology Assessment core model ได้แก่ ปัญหา ด้านสุขภาพและแนวทางการรักษา คุณลักษณะของยาที่เสนอ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ราคาและการประเมิน ความคุ้มค่า รวมไปถึงหัวข้ออื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ร่วมกับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ทั้งสองสาขา

ส่วนที่ 3 รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

Overdose of beta-adrenergic blocking drug

1. ปัญหาด้านสุขภาพและวิธีการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน

1.1. อาการทางคลินิก

อาการจากพิษที่เกิดจากยาในกลุ่ม Beta-blocker poisoning ได้แก่ bradyarrhythmias และ negative inotropic effects ซึ่งยากในการรักษา และสามารถทำให้เกิด cardiac arrest ได้⁽¹⁾

1.2. อุบัติการณ์

- จากข้อมูลศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่างปี พ.ศ. 2551-2553 พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากการใช้ยา Beta-blocker overdose คือ 36 ราย/ปี
- รายงานของ American Association of Poison Control Centers ปี 2008 พบอุบัติการณ์ได้รับพิษจาก beta blockers 21,282 ราย โดย 707 ราย มีอาการพิษระดับปานกลางถึงรุนแรง และรายงานการเสียชีวิต 6 ราย⁽²⁾

In 2008, the American Association of Poison Control Centers in the Toxic Exposure Surveillance System Database recorded 21,282 exposures to beta blockers and 10,398 exposures to calcium channel blockers. Of these exposures, 707 beta-blocker and 423 calcium channel blocker cases had “moderate” to “severe” outcomes, and there were 6 beta-blocker and 12 calcium channel_blocker deaths reported. Approximately 40% of each were unintentional exposures, and 14% involved children younger than age 6.

1.3. แนวทางการรักษา beta-blocker poisoning

จากแนวทางการรักษาโรค 5 แห่ง พบว่า หากผู้ป่วยได้รับ beta-blocker เกินขนาดและหัวใจเต้นช้า แนะนำให้ใช้ atropine ในการรักษา⁽³⁻⁵⁾ อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา ให้ใช้ทางเลือกถัดไป เช่น glucagon หรือ insulin ร่วมกับ dextrose เป็นต้น^(1, 3) อย่างไรก็ตาม ในกรณี glucagon มีการใช้น้อยลงเนื่องจากต้องใช้ในปริมาณมาก ขณะที่รูปแบบยามีขนาดน้อย (1 mg/vial) ทำให้มีความยุ่งยากในการบริหารยา⁽⁵⁾

ตารางที่ 1 สรุปแนวทางการรักษา beta-blocker poisoning จากฐานข้อมูลต่างๆ

No.	ฐานข้อมูล	แนวทางการรักษา
1	Uptodate 19.2 ⁽³⁾	1 st line therapy : Give boluses of isotonic IV fluids; give <u>atropine</u> 1 mg IV (up to 3 doses) for initial treatment of hypotension and bradycardia 2 nd line therapy: <u>Glucagon</u> : give 5 mg IV bolus, if <u>IV fluids and atropine ineffective</u> ; may be repeated if the initial bolus has no effect (<u>Grade 2C</u>). 3 rd line therapy: When IV fluids, <u>atropine</u> , and glucagon prove ineffective at reversing signs of cardiotoxicity give IV calcium salts, vasopressors, <u>high-dose insulin and glucose</u> , and phosphodiesterase inhibitors (<u>Grade 2C</u>).
2	BNF 61 ⁽⁴⁾	An intravenous injection of <u>atropine</u> is required to treat bradycardia(3 mg for an adult,

No.	ฐานข้อมูล	แนวทางการรักษา
		40 micrograms/kg (max. 3 mg) for a child). Cardiogenic shock unresponsive to atropine is probably best treated with an intravenous injection of <u>glucagon</u> 2–10 mg. followed by an intravenous infusion of 50 micrograms/kg/hour. If glucagon is not available, intravenous <u>isoprenaline</u> is an alternative.
3	Emergency Medicine Australasia (EMA) 2011 ⁽⁵⁾	<p>- <u>Atropine</u> for Bradycardia, hypotension, excess secretion <u>or High-dose insulin/dextrose</u> for Intractable hypotension, heart block</p> <p>Note: <u>In recent years, glucagon use in b-blocker and CCB poisoning has diminished, largely because of difficulty with availability and administration.</u> Despite numerous well-performed animal studies, human published work to support its use is limited and clinical effectiveness has been anecdotal at best. The main impracticalities of using glucagon are stock availability and the cumbersome method of drawing up large doses (5 to 10 mg as a loading dose and similar doses per hour to maintain blood concentrations) when it is only available in 1mg vials</p>
4	American Heart Association 2010 ⁽¹⁴⁾	There are no data to support the use of specific antidotes in the setting of cardiac arrest due to <u>β-blocker overdose</u> . Resuscitation from cardiac arrest should follow standard BLS and ACLS algorithms. <u>β-Blocker medication overdose</u> may cause such severe inhibition of <u>β-adrenergic receptors</u> that high-dose vasopressors cannot effectively restore blood pressure, cardiac output, or perfusion. Therapeutic options in the treatment of refractory hemodynamic instability due to <u>β-blocker overdose</u> include administration of <u>glucagon</u> (Class IIb, LOE C), <u>high-dose insulin</u> (Class IIb, LOE C), or IV calcium salts.
5	European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 ⁽¹⁾	Bradycardia: <u>Glucagon</u> Cardiac arrest: Evidence for treatment is based on case reports and animal studies. Improvement has been reported with <u>glucagon, high-dose insulin and glucose, phosphodiesterase inhibitors, calcium salts.</u>

2. คุณลักษณะของยาที่เสนอ

- Glucagon

เนื่องจากไม่มีการขึ้นทะเบียนยาในประเทศ จึงตรวจสอบการขึ้นทะเบียนยาในต่างประเทศจากฐานข้อมูล The electronic Medicines Compendium (eMC) พบว่า ยา Glucagon ขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้ severe hypoglycaemic reactions และ Motility inhibition in examinations of the gastrointestinal tract เท่านั้น⁽¹⁵⁾ และ US-FDA ไม่อนุมัติในข้อบ่งใช้ Overdose of beta-adrenergic blocking drug⁽⁶⁾ ดังนั้นเมื่อประเมินตามเกณฑ์ off-label พบว่าไม่ผ่านเกณฑ์ เนื่องจากข้อมูลสนับสนุนประสิทธิผลของยา glucagon มีอย่างจำกัด และข้อบ่งใช้ดังกล่าวไม่เป็นที่ยอมรับในระดับสากล

- Insulin

เนื่องจากไม่มีการขึ้นทะเบียนยา Insulin ในข้อบ่งใช้ Overdose of beta-adrenergic blocking drug⁽¹⁶⁾ ดังนั้นจะต้องประเมินตามเกณฑ์ off-label ซึ่งจะเข้าคุณสมบัติตามเกณฑ์ ข้อ ข คือ

ข. ในกรณีที่ไม่สามารถดำเนินการได้ตามข้อ ก หรืออยู่ระหว่างดำเนินการ คณะอนุกรรมการ พัฒนาระบบบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดเกณฑ์ ดังต่อไปนี้ ในการพิจารณาข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียน โดยต้องมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ต่อไปนี้ทุกข้อ

- 1) มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าวอย่างชัดเจน
- 2) เป็นข้อบ่งใช้ที่เป็นที่นิยมในระดับสากลแต่ไม่ได้ยื่นจดทะเบียนในประเทศไทย ซึ่งคณะอนุกรรมการพัฒนาระบบบัญชียาหลักแห่งชาติให้ความเห็นชอบ

3. ประสิทธิภาพ

3.1. ข้อมูลจาก drug monographs และรายการยาในต่างประเทศ

จากการประเมินยาโดย Micromedex พบว่า ไม่สามารถสรุปข้อมูลในด้านประสิทธิภาพได้ การใช้อายามีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย และมีหลักฐานสนับสนุนในระดับ B⁽⁶⁾ มีข้อสังเกตว่า จากฐานข้อมูล 4 แห่งซึ่งอยู่ในสหรัฐอเมริกา สนับสนุนประสิทธิภาพของ glucagon ในการรักษาพิษจาก beta-blocker overdose^(3, 6-9) แต่มีเพียงแห่งเดียวที่สนับสนุน insulin^(3, 10) ส่วน ฐานของมูลในประเทศอังกฤษสนับสนุนการใช้ insulin ในการรักษา⁽⁴⁾

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลด้านประสิทธิภาพของยา glucagon สำหรับรักษา beta-blocker overdose

ฐานข้อมูล	ประสิทธิภาพ								
	Generic name	FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of Evidence	
		adult	children	adult	children	adult	children	adult	children
Micromedex ⁽⁶⁾	Glucagon	No	No	I	-	IIb	-	B	B
	Insulin	No data							
	<p>หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; MicroMedex efficacy ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; MicroMedex recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminant ซึ่ง I = การใช้อายามีประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้อายา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้อายา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้อายาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminant = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; MicroMedex strength of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series</p>								
Uptodate 19.2 ^(3, 7, 10)	<ul style="list-style-type: none"> ● Glucagon <p>Use - Unlabeled/Investigational Used with some success as a cardiac stimulant in management of severe cases of beta-adrenergic blocking agent overdosage; treatment of myocardial depression due to calcium channel blocker overdose</p> <p>Glucagon — Despite limited data, glucagon is considered first-line, antidotal treatment for beta</p>								

ฐานข้อมูล	ประสิทธิภาพผล
	<p><u>blocker overdose</u> [13,14].</p> <p>The successful use of glucagon to manage beta blocker toxicity has been documented in many case reports, but no controlled trials involving humans have been conducted [15]. One review of the available controlled trials in animal models found that glucagon increased heart rate (HR), at least transiently, but had minimal effect on mean arterial pressure (MAP) [13].</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Insulin <p>Use</p> <p>Treatment of type 1 diabetes mellitus (insulin dependent, IDDM) and type 2 diabetes mellitus (noninsulin dependent, NIDDM) to improve glycemic control</p> <p>Use - Unlabeled/Investigational</p> <p>Hyperkalemia; gestational diabetes mellitus (GDM), diabetic ketoacidosis (DKA); hyperosmolar hyperglycemic state (HHS); adjunct of parenteral nutrition</p> <p>Insulin and glucose — <u>High-dose insulin shows promise as a treatment for beta blocker toxicity, but evidence remains preliminary</u> [24]. In patients who manifest hemodynamic instability refractory to the other therapeutic modalities described above, we suggest a trial of high-dose insulin and glucose.</p> <p>Animal studies and case reports of both isolated beta blocker overdose and combined calcium channel blocker and beta blocker overdose suggest that treatment with high dose insulin and glucose may be effective [20,24,25]. <u>However, the role for this therapy in pure beta blocker overdose is not settled.</u></p>
Clinical pharmacology 2011 ⁽⁸⁾	<p>Glucagon</p> <p>Glucagon is used in the emergency treatment of severe hypoglycemia in patients with diabetes mellitus. Other uses for glucagon are as a diagnostic aid in radiographic examination of the GI tract and possibly as a cardiac stimulant in beta-adrenergic blocker overdose.</p> <p>Insulin No data</p>
BNF 61 ⁽⁴⁾	<p>Beta-blocker</p> <p><i>Acute massive overdosage</i> must be managed in hospital and expert advice should be obtained. Maintenance of a clear airway and adequate ventilation is mandatory. An intravenous injection of atropine is required to treat bradycardia (3 mg for an adult, 40 micrograms/kg (max. 3 mg) for a child). <u>Cardiogenic shock unresponsive to atropine is probably best treated with an intravenous injection of glucagon 2–10 mg (CHILD 50–150 micrograms/kg, max. 10 mg) [unlicensed indication and dose] in glucose 5% (with precautions to protect the airway in case of vomiting) followed by an intravenous infusion of 50 micrograms/kg/hour.</u> If glucagon is not available, intravenous isoprenaline (available from ‘special-order’ manufacturers or specialist importing companies) is an alternative. A cardiac pacemaker can be used to increase the heart rate</p>
AHFS 2011 ⁽⁹⁾	<p>Glucagon</p> <p><u>Glucagon has been used with some success as a cardiac stimulant for the management of cardiac manifestations (e.g., bradycardia, hypotension, myocardial depression) associated with severe β-adrenergic blocking agent overdosage† or calcium-channel blocking agent overdosage†.</u> Glucagon has successfully reversed such manifestations in patients unresponsive to other drugs (e.g., atropine, epinephrine, dopamine, dobutamine), and should be administered early in the management of severe</p>

ฐานข้อมูล	ประสิทธิภาพ
	<p>β-blocker overdose. Experience in calcium-channel blocker overdose is more limited, but glucagon (combined with amrinone in at least one case) has been similarly effective in some patients.</p> <p>Insulin No data</p>

3.2. ข้อมูลจากรายงานการศึกษา

เมื่อค้นฐานข้อมูล pubmed และฐานข้อมูลอื่นๆ เช่น google ไม่พบข้อมูลการศึกษาแบบ RCT ทั้งยา Glucagon และ insulin แต่พบการรวบรวมข้อมูลแบบ systematic review โดยสรุปได้ดังนี้

- ยา glucagon พบรายงานการศึกษาในสัตว์ทดลอง และ case report ที่บ่งชี้ถึงประโยชน์การใช้ glucagon อย่างไรก็ตามข้อสรุปของการทบทวนวรรณกรรม ได้สรุปว่า การศึกษาการใช้ glucagon สำหรับ beta-blocker และ calcium channel blocker overdose นั้นยังคงมีจำนวนที่จำกัดอยู่
- ยา insulin พบรายงานการศึกษาแบบ case report , case series และ animal studies ที่บ่งชี้ถึงประโยชน์การใช้ high dose insulin ที่เหนือกว่า calcium salts, glucagon, epinephrine และ vasopressin ซึ่งการทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้ได้สรุปว่า high dose insulin ควรเป็นยาที่ใช้รักษาตัวแรกสำหรับ beta-blocker และ calcium channel-blocker poisoning เนื่องจากมีประสิทธิผลและความปลอดภัยเหนือกว่ายาอื่นที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ calcium salts, glucagon, epinephrine และ vasopressin

ตารางที่ 3 รายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ glucagon และ insulin จากฐานข้อมูล Pubmed

No.	Search terms	Results
1	((("Insulin"[Mesh]) AND "Glucagon"[Mesh]) AND "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] AND "Systematic"[Sb]	0
2	("Glucagon"[Mesh]) AND "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] AND "Systematic"[Sb]	2 (related 2)
3	((("Glucagon"[Mesh])) AND "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	4 (related 0)
4	((("Glucagon"[Mesh])) AND "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh])	176
5	((("Glucagon"[Mesh])) AND "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh]) AND "Case Reports" [Publication Type]	20 (related 10 readable 4)

- 1) Bailey 2003⁽¹¹⁾ จาก systematic review ปี 2003 ที่รวบรวมการศึกษาการใช้ glucagon ในการรักษาภาวะ beta-blocker และ calcium channel blocker overdose โดยค้นหาจาก the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Controlled Trials Register, MedLine, ToxLine, and EMBASE searches, รวมถึง medical toxicology textbooks ซึ่งพบเพียงข้อมูลการศึกษาในสัตว์ 5 การทดลอง ที่บ่งชี้ถึงประโยชน์การใช้ glucagon โดยสามารถเพิ่มอัตราการการฟื้นตัวได้อย่างน้อยช่วงหนึ่ง แต่ไม่มีผลต่อ mean arterial pressure รวมถึงผลอัตราการรอดชีวิตในสัตว์ทดลองยังไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาการใช้ glucagon สำหรับ beta-blocker และ calcium channel blocker overdose นั้นยังคงมีจำนวนที่จำกัดอยู่

Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. (Abstract)

BACKGROUND: Glucagon is usually accepted as part of the standard treatment in the management of patients with beta-blocker and calcium channel blocker overdoses.

METHODS: A systematic review was done in order to evaluate the evidence supporting glucagon use in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses. Studies evaluating glucagon for those uses were identified using the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Controlled Trials Register, MedLine, ToxLine, and EMBASE searches, as well as reviewing medical toxicology textbooks and references of identified articles. Only controlled studies of human or animal studies were included, the latter only when it was an in vivo model of acute poisoning. The quality of the included studies was assessed.

RESULTS: The search found no study in humans but identified 30 in animals. In the five studies of animal models of beta-blocker overdose included, glucagon appeared to consistently increase the heart rate at least transiently but appeared to have no effect on mean arterial pressure even though it possibly increased cardiac output. Its effect on the survival rate in animal models of beta-blocker overdose was unclear. In the six studies of animal models of calcium channel blocker overdose included, glucagon appeared to increase heart rate and cardiac output and reverse second and third degree AV blocks, all at least transiently. There appeared to be no effect of glucagon on mean arterial pressure although it did increase in one model. Glucagon appeared to have no effect on survival rate. The included studies for both overdoses were not blinded, had limited numbers of animals, and some had inadequate glucagon regime.

CONCLUSION: The evidence supporting the use of glucagon in the management of patients with beta-blocker and calcium channel blocker overdoses is limited to animal studies.

2) Boyd, et al., 2003⁽¹²⁾ จากการรวบรวมการศึกษาอีกฉบับ พบ case report 6 cases ที่บ่งชี้ถึงประโยชน์การใช้ glucagon ในการรักษา beta-blocker overdose (รายละเอียด ตามตารางที่แนบด้านล่าง)

Glucagon for the treatment of symptomatic b blocker overdose (Abstract)

A short cut review was carried out to establish whether the intravenous glucagon can support blood pressure in b blocker overdose. A total of 51 papers were found using the reported search, of which six presented the best evidence to answer the clinical question. The author, date and country of publication, patient group studied, study type, relevant outcomes, results, and study weaknesses of these best papers are tabulated. A clinical bottom line is stated.

Clinical scenario A 25 year old patient presents to the emergency department two hours after taking a significant overdose of propranolol. She is bradycardic and hypotensive despite initial resuscitation with oxygen and intravenous fluids. An ECG shows a sinus bradycardia of 50 bpm. You have heard of treatment with intravenous glucagon but wonder if it has been of any proved benefit.

Three part question In [symptomatic significant beta-blocker overdose] is [intravenous glucagon] effective at [reversing the induced hypotension]?

Search strategy Medline 1966–02/03 using the OVID interface. [exp glucagon Or glucagon.mp] AND [{exp adrenergic beta antagonist} AND {exp poisoning OR exp overdose OR poisoning.mp OR intoxication.mp overdose.mp}] OR {beta blocker overdose.mp OR beta blocker poisoning.mp}]

Search outcome

Altogether 51 papers were found of which six were deemed relevant. No clinical trials were identified and all the papers available were case reports. Details of these papers are shown in table 4.

Comment(s)

No clinical trials or even case controlled studies have been published. There is therefore only anecdotal evidence for the use of glucagon. The doses of glucagon suggested are higher than the usual therapeutic doses given in hypoglycaemia and this is expensive. No reports of failure to respond to glucagon are found in the literature. This is most probably attributable to reporting and publication bias. Further research is required.

Author, date and country	Patient group	Study type (level of evidence)	Outcomes	Key results	Study weaknesses
Peterson CD <i>et al</i> , 1984, USA	2 cases of mixed overdose including β blockers	Case report	Survival	Bolus of 12 mg and 4 mg used to reverse cardiogenic shock	Case report
Weinstein RS <i>et al</i> , 1985, USA	1 case of propranolol overdose	Case report	Survival	80 mg glucagon intravenous given over 18 hours to reverse cardiogenic shock	Case report
Khan MI and Miller MT, 1985, South Africa	1 case of propranolol overdose	Case report	Survival	Use of 20 mg glucagon to reverse cardiogenic shock	Case report
Tai YT <i>et al</i> , 1990, Hong Kong	Single case of metoprolol overdose	Case report	Survival	1 mg of glucagon is claimed to have reversed cardiogenic shock	Case report
O'Mahony D <i>et al</i> , 1990, Eire	One patient after oxprenolol overdose	Case report	Survival	30 mg bolus with 10 mg/h infusion of glucagon, successful resuscitation from beta blocker induced cardiogenic shock	Case report
Mansell PI, 1990, Australia	Single mixed overdose including propranolol	Case report	Survival	Bolus of 4 mg glucagon with an infusion of 10 mg in 3 hours	Case report

นอกจากนี้ ได้ค้นรายงานการศึกษาทั้ง case report และ case series จาก pubmed ด้วย search term ว่า ((("Glucagon"[Mesh])) AND "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh]) AND "Case Reports" [Publication Type]) ต่อจาก การรวบรวมข้อมูลของ Boyd R. พบรายงานที่เกี่ยวข้อง 4 ฉบับ 1 ฉบับซ้ำกับ Boyd, et al., 2003⁽¹²⁾ รายละเอียดดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 สรุปข้อมูล case reports การใช้ glucagon ใน beta-blocker poisoning

No.	Authors Years, Countries	Patient group	Study type	Treatment	Conclusion
1	Eibs1982, German ⁽¹⁷⁾	ingestion of beta-blocking agents 20 out of 77 children and adolescents developed clinical symptoms.	Case reports	elimination drug from the gastrointestinal tract patient, take atropine and then glucose iv if atropine therapy fail	Treatment with atropine often gave insufficient results. However, treatment with glucagon was successful.
2	Love 1997, USA ⁽¹⁸⁾	three patients taking maintenance beta-blocker therapy who presented to the ED with symptomatic bradycardia and hypotension	Case series	Glucagon therapy	cardiac activity may prove useful
3	Love 1998, USA ⁽¹⁹⁾	all nine subjects took oral medications that could have contributed to the development of symptomatic bradycardia	Case reports	9 cases of symptomatic bradycardia are presented in which treatment with intravenous glucagon was administered when atropine failed to improve the patient's condition significantly.	glucagon may have a role in the treatment of symptomatic bradycardia, particularly in the presence of beta-adrenergic blockade and perhaps calcium channel blockade

ตารางที่ 5 การสืบค้นรายงานการศึกษา insulin จากฐานข้อมูล pubmed

No.	Search terms	Results
1	("Insulin"[Mesh]) AND "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh] AND "Systematic"[Sb]	3 (related 0)
2	((("Insulin"[Mesh]) AND "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])	56 (related 0)
3	((("Insulin"[Mesh]) AND "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh]))	508
4	((("Insulin"[Mesh]) AND "Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh]) AND "Case Reports" [Publication Type])	8

ฝ่ายเลขานุการได้หารายงานการศึกษาเพิ่มเติมจาก google และพบรายงานการศึกษา แบบ systematic review 1 ฉบับ ซึ่งกล่าวถึงการใช้ high dose insulin ในการรักษาภาวะ beta-blocker และ calcium channel-blocker poisoning รายละเอียดตามด้านล่างนี้

Engebretsen, et al., 2011⁽¹³⁾ รวบรวมข้อมูลศึกษาเกี่ยวกับการใช้ high dose insulin ในการรักษาภาวะ beta-blocker และ calcium channel-blocker poisoning โดยรวบรวมข้อมูลจาก The Medline, Embase, Toxnet, and Google Scholar databases ตั้งแต่วันที่ 1975-2011 รวมถึง the Abstracts of the North American Congress of Clinical Toxicology and the Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists published in Clinical Toxicology for the years 1996-2010 นั้น พบการศึกษาแบบ case report และ case series สนับสนุนประโยชน์การใช้ high dose insulin ในการรักษา beta-blocker และ calcium channel-blocker poisoning การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการใช้ high dose insulin ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าการใช้ calcium salts, glucagon, epinephrine และ vasopressin ดังนั้นการศึกษานี้จึงสรุปว่า high dose insulin ควรเป็นยาที่ใช้รักษาตัวแรกสำหรับ beta-blocker และ calcium channel-blocker poisoning เนื่องจากมีประสิทธิภาพผลและความปลอดภัยน้อยกว่ายาอื่น

High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning.

METHODS. The Medline, Embase, Toxnet, and Google Scholar databases were searched for the years 1975-2010 using the terms: high-dose insulin, hyperinsulinemia-euglycemia, beta-blocker, calcium-channel blocker, toxicology, poisoning, antidote, toxin-induced cardiovascular shock, and overdose. In addition, a manual search of the Abstracts of the North American Congress of Clinical Toxicology and the Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists published in Clinical Toxicology for the years 1996-2010 was undertaken. These searches identified 485 articles of which 72 were considered relevant.

MECHANISMS OF HIGH-DOSE INSULIN BENEFIT. There are three main mechanisms of benefit: increased inotropy, increased intracellular glucose transport, and vascular dilatation.

EFFICACY OF HIGH-DOSE INSULIN. Animal models have shown high-dose insulin to be superior to calcium salts, glucagon, epinephrine, and vasopressin in terms of survival. Currently, there are no published controlled clinical trials in humans, but a review of case reports and case series supports the use of high-dose insulin as an initial therapy. When first introduced, insulin doses were HIGH-DOSE INSULIN TREATMENT PROTOCOLS. cautiously initiated at 0.5 U/kg bolus followed by a 0.5-1 U/kg/h continuous infusion due to concern for hypoglycemia and electrolyte imbalances. With increasing clinical experience and the publication of animal studies, high-dose insulin dosing recommendations have been increased to 1 U/kg insulin bolus followed by a 1-10 U/kg/h continuous infusion. Although the optimal regimen is still to be

determined, bolus doses up to 10 U/kg and continuous infusions as high as 22 U/kg/h have been administered with good outcomes and minimal adverse The major anticipated adverse events. **ADVERSE EFFECTS OF HIGH-DOSE INSULIN.** Events associated with high-dose insulin are hypoglycemia and hypokalemia. Glucose concentrations must be monitored regularly and supplementation of glucose will likely be required throughout therapy and for up to 24 h after discontinuation of high-dose insulin. The change in serum potassium concentrations reflects a shifting of potassium from the extracellular to intracellular space rather than a decrease in total body stores. While more clinical data are needed, animal studies and human case

CONCLUSIONS Reports demonstrate that high-dose insulin (1-10 U/kg/hour) is a superior treatment in terms of safety and survival in both beta-blocker and calcium-channel blocker poisoning. High-dose insulin should be considered initial therapy in these poisonings.

4. ความปลอดภัย

- **Glucagon** อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Glucagon คือ อาเจียน^(7, 14)

Glucagon commonly causes vomiting. In patients with central nervous system depression, the airway must be protected before glucagon administration.

Adverse Reactions Significant Gastrointestinal: Nausea, vomiting (high incidence with rapid administration of high doses).

- **High-dose insulin-euglycemia therapy** พบอาการไม่พึงประสงค์คือ Moderate hypokalemia⁽¹⁴⁾

Moderate hypokalemia is common during high-dose insulin-euglycemia therapy, and animals treated with aggressive potassium repletion developed asystole.²⁶⁶ To avoid overly aggressive potassium repletion, 1 human protocol targets potassium levels of 2.5 to 2.8 mEq/L

5. ค่าใช้จ่ายด้านยาและการประเมินทางเศรษฐศาสตร์

5.1. ราคาและค่าใช้จ่ายด้านยาต่อการรักษาผู้ป่วย

- **Glucagon**

ยา intravenous glucagon เป็นยากำพร้า แต่ยังไม่มียาเทียบเท่ารับยาในไทย และเนื่องจากในปัจจุบัน ขนาดยาของ IV glucagon มีเฉพาะ 1mg/vial ซึ่งการรักษา Overdose of beta-adrenergic blocking drug นั้นจะต้องให้ในขนาด 3 - 10 mg loading dose ตามด้วยการ infusion 1-5 mg/hr⁽⁶⁾ ซึ่งอาจต้องให้ยาถึง 100 mg ภายใน 24 ชั่วโมง ผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่า เฉลี่ยแล้วผู้ป่วยต้องใช้ IV Glucagon ประมาณ 200 vials/ราย

ยา intravenous glucagon ราคา 4,600 บาท/vial ดังนั้นคอร์สการรักษาจะประมาณ 920,000บาท/ราย

หมายเหตุ องค์การเภสัชกรรมนำเข้ายาแบบไม่มีทะเบียนโดยได้รับงบประมาณจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

- **Insulin** ยา insulin มีการขึ้นทะเบียนตำรับในประเทศไทยและอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติอยู่แล้ว

ตารางที่ 6 ข้อมูลราคา ยา insulin

ยา	รูปแบบ	ขนาด	ขนาดบรรจุ	ราคา (บาท; ไม่รวม Vat)
Soluble insulin (Neutral insulin)	sterile sol	100 iu/ml (10 ml)	1	290.00
Soluble insulin (Neutral insulin)	sterile sol	100 iu/ml (3 ml)	5	640.00

ที่มา: ท้ายประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่องกำหนดราคากลางของยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2553

ในการรักษา b-blocker และ CCB poisoning โดย Emergency Medicine Australasia 2011⁽⁵⁾ แนะนำให้ insulin loading dose ทาง IV 1-2 IU/kg แล้วตามด้วย infusion 1 IU/kg/h แต่ในบาง report อาจแนะนำให้ infusion ได้ถึง 10 IU/kg/h ซึ่งจะใช้เวลาในการตอบสนองต่อ insulin ประมาณ 30-60 นาที หากคิคน้ำหนักโดยเฉลี่ย คือ 60 kg จะใช้ insulin ประมาณ 90-240 IU ซึ่งหากให้ Soluble insulin ขนาด 100 iu/ml (10 ml) จะคิดเป็นเงินประมาณ 26-70 บาท (infusion 1 IU/kg/h), 260-700 บาท (infusion 10 IU/kg/h)

Management of cardiac arrest following poisoning Emergency Medicine Australasia (EMA) 2011

In recent years, glucagon use in b-blocker and CCB poisoning has diminished, largely because of difficulty with availability and administration.^{18,19} Despite numerous well-performed animal studies, human published work to support its use is limited and clinical effectiveness has been anecdotal at best.²⁰ Most animal studies suggest a greater positive chronotropic effect in CCB and b-blocker poisoning and marginal effects on BP or cardiac output.²¹ The main impracticalities of using glucagon are stock availability and the cumbersome method of drawing up large doses (5 to 10 mg as a loading dose and similar doses per hour to maintain blood concentrations) when it is only available in 1mg vials. Nonetheless, there might be a limited role for glucagon if bradycardia is a prominent feature of toxicity and large stocks are available.

There is currently an increasing use of high-dose insulin-euglycaemia therapy for the management of cardiotoxicity from b-receptor antagonist and CCB poisoning. In contrast to glucagon, insulin is widely available in large doses at most health-care facilities. Animal data for this therapy in CCB and b-blocker poisoning are compelling. 18 Although there are no randomized control trials of this therapy, multiple cases of successful inotropic support with high-dose insulin-euglycaemia regimens in humans have been reported.^{22,23} Insulin is thought to increase cardiac contractility via a separate pathway to adrenergic stimulation.

Theories for the inotropic effect of insulin include improved glucose and lactate transport into myocardial cells, modulation of calcium homeostasis, protection against reperfusion injury and promotion of catecholamine release.^{24,25} The current recommended regimen involves a loading dose of short-acting insulin administered intravenously at a dose of 1–2 IU/kg. This is followed by an insulin infusion commencing at 1 IU/ kg/h. Some reports suggest increasing doses up to 10 IU/ kg/h.²³ The initial response to insulin infusion might take 30–60 min to take effect. Other resuscitative measures should continue during this period.

5.2. การอนุมัติการเบิกจ่ายในต่างประเทศ

ตารางที่ 7 การอนุมัติการเบิกจ่ายยา Glucagon injection และ Insulin injection ในข้อบ่งใช้ บำบัดพิษที่เกิดจากยากลุ่ม Beta-blocker

ประเทศ	อนุมัติการเบิกจ่ายยา	
	Glucagon	Insulin
สก๊อตแลนด์ ⁽²⁰⁾	เบิกไม่ได้	เบิกไม่ได้
ออสเตรเลีย ⁽²¹⁾	เบิกไม่ได้	เบิกไม่ได้

6. ความเห็นจากคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ

ตารางที่ 8 ความเห็นจากคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ ที่ร่วมพิจารณา ยา glucagon ในการรักษา beta-blocker poisoning

ที่	ชื่อยา	รูปแบบ	สาขาพิษวิทยา	สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด
1	Glucagon HCl (ยากำพรั)	sterile powder	ข้อมูลสนับสนุนการแก้พิษ BB หรือ CCB ของยา insulin มีน้อยกว่า glucagon	<p>ยืนยันตามมติเดิม คือ ไม่เลือก เนื่องจากมีวิธีการอื่นในการรักษาที่เหมาะสม และคุ้มค่ากว่า เช่น ใช้ pacemaker ใช้ยากระตุ้นหัวใจ รวมทั้งการรักษาแบบประคับประคอง และในทางปฏิบัติ ระยะเวลาที่รอรับยา glucagon นั้นสามารถแก้ปัญหาพิษจากยาได้แล้ว นอกจากนี้แพทย์โรคหัวใจไม่มีประสบการณ์ในการใช้ glucagon ในสภาวะดังกล่าว</p> <p>ข้อมูลสนับสนุนการใช้ glucagon เพื่อแก้พิษ BB หรือ CCB ยังมีจำกัด รวมทั้งข้อมูลประโยชน์ของ glucagon ในกรณีนี้ยังไม่มี</p> <p>ประโยชน์ของ glucagon อาจมีในผู้ป่วย renal failure แล้วได้รับ atenolol อย่างไรก็ตาม มาตรการแก้ไขที่ทำในปัจจุบัน ทำได้โดยใส่ pacemaker รวมถึง haemodialysis ก็สามารถขจัดยาออกได้ อีกทั้งยังมีความเห็นว่ายังไม่มีความชัดเจนว่าการใช้ glucagon เพื่อแก้พิษดังกล่าวจะมีความปลอดภัยเพียงพอหรือไม่ อีกทั้งยังมีค่าใช้จ่ายสูงมาก</p>

1. ปัญหาด้านสุขภาพและวิธีการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน

1.1 อาการทางคลินิก

อาการพิษจากการได้รับยา short-acting calcium-channel blocker (CCB) เกินขนาด สามารถทำให้เกิด cardiac arrest ได้ ส่วน sustained-release CCB สามารถทำให้เกิด delayed onset ของ arrhythmias, shock, และ sudden cardiac collapse⁽¹⁾

European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010

Calcium channel blockers

Calcium channel blocker overdose is emerging as a common cause of prescription drug poisoning deaths.^{22,132} Overdose of short-acting drugs can rapidly progress to cardiac arrest. Overdose by sustained-release formulations can result in delayed onset of arrhythmias, shock, and sudden cardiac collapse. Asymptomatic patients are unlikely to develop symptoms if the interval between the ingestion and the call is greater than 6 h for immediate-release products, 18 h for modified-release products other than verapamil.

1.2 อุบัติการณ์

- ข้อมูลศูนย์พิษวิทยา โรงพยาบาลรามธิบดี ระหว่างปี พ.ศ. 2551-2553 พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากการใช้ยา Calcium channel-blocker overdose คือ 18 ราย/ปี
- รายงานของ American Association of Poison Control Centers ปี 2008 พบอุบัติการณ์ได้รับพิษจาก CCB 10,398 ราย โดย 423 ราย มีอาการพิษระดับปานกลางถึงรุนแรงและพบรายงานการเสียชีวิต 12 ราย⁽²⁾

Emergency Medicine Reports. The Practical Journal for Emergency Physicians 2010

In 2008, the American Association of Poison Control Centers in the Toxic Exposure Surveillance System Database recorded 21,282 exposures to beta blockers and 10,398 exposures to calcium channel blockers. Of these exposures, 707 beta-blocker and 423 calcium channel blocker cases had "moderate" to "severe" outcomes, and there were 6 beta-blocker and 12 calcium channel blocker deaths reported. Approximately 40% of each were unintentional exposures, and 14% involved children younger than age 6.

1.3 แนวทางการรักษา calcium-channel blocker poisoning

จากแนวทางการรักษาโรค 5 แห่ง พบว่า หากผู้ป่วยได้รับ CCB เกินขนาดและหัวใจเต้นช้า แนะนำให้ใช้ atropine ในการรักษา^(1, 3-5, 14) อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา ให้ใช้ทางเลือกถัดไป เช่น glucagon หรือ insulin ร่วมกับ dextrose เป็นต้น^(1, 3, 4) อย่างไรก็ตาม ในกรณี glucagon ยังมีหลักฐานที่ขัดแย้งกันอยู่ในการสนับสนุนการรักษาพิษจาก CCB⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ ยังมีการใช้น้อยลงเนื่องจากต้องให้ยาในปริมาณมาก ขณะที่รูปแบบยา มีขนาดน้อย (1 mg/vial) ทำให้มีความยุ่งยากในการบริหารยา⁽⁵⁾

ตารางที่ 9 แนวทางการรักษา calcium-channel blocker poisoning

No.	ฐานข้อมูล	แนวทางการรักษา
1	Uptodate 19.2 ⁽³⁾	-Intravenous fluids are the initial therapy for hypotension, and <u>atropine</u> the initial treatment for bradycardia. - For patients with mild CCB poisoning: <u>IV crystalloid, atropine, calcium salts, glucagon, high dose insulin and dextrose, vasopressor, and lipid emulsion therapy</u> -For patients with severe calcium channel blocker (CCB) poisoning (eg, profound hypotension refractory to crystalloid boluses and atropine), give ALL of the following: <u>calcium salts, glucagon, high dose insulin and dextrose, vasopressor, and lipid emulsion therapy</u>
2	BNF 61 ⁽⁴⁾	In patients with significant features of poisoning, calcium chloride or calcium gluconate is given by injection; <u>atropine</u> is given to correct symptomatic bradycardia. <u>In severe cases, an insulin and glucose infusion may be required</u> in the management of hypotension and myocardial failure
3	Emergency Medicine Australasia (EMA) 2011 ⁽⁵⁾	- <u>Atropine</u> for Bradycardia, hypotension, excess secretion <u>or High-dose insulin/dextrose</u> for Intractable hypotension, heart block Note: <u>In recent years, glucagon use in b-blocker and CCB poisoning has diminished, largely because of difficulty with availability and administration.</u> Despite numerous well-performed animal studies, human published work to support its use is limited and clinical effectiveness has been anecdotal at best. The main impracticalities of using glucagon are stock availability and the cumbersome <u>method of drawing up large doses</u> (5 to 10 mg as a loading dose and similar doses per hour to maintain blood concentrations) when it is only available in 1mg vials
4	American Heart Association 2010 ⁽¹⁴⁾	There are no data to support the use of specific antidotes in the setting of cardiac arrest due to β -blocker overdose. Resuscitation from cardiac arrest should follow standard BLS and ACLS algorithms. <u>Treatment with high-dose insulin has been described in a number of clinical case reports²⁸⁴⁻²⁹⁵ and animal studies (Class IIb, LOE B)</u> <u>There is insufficient and conflicting evidence to recommend the use of glucagon^{289,290,294,296,297,300,303-306} in the treatment of hemodynamically unstable calcium channel blocker overdose.</u>
5	European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 ⁽¹⁾	Haemodynamic instability may respond to <u>high doses of insulin given with glucose supplementation</u> and electrolyte monitoring in addition to standard treatments including <u>fluids and inotropic drugs.133-148</u> Other potentially useful treatments include <u>glucagon, vasopressin and phosphodiesterase inhibitors.</u>

2. คุณลักษณะของยาที่เสนอ

- Glucagon

เนื่องจากไม่มีการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย ฝ่ายเลขานุการฯ จึงตรวจสอบการขึ้นทะเบียนในต่างประเทศจากฐานข้อมูล The electronic Medicines Compendium (eMC) พบว่า ยา Glucagon ขึ้นทะเบียนใน

ข้อบ่งใช้ severe hypoglycaemic reactions และ Motility inhibition in examinations of the gastrointestinal tract เท่านั้น⁽¹⁵⁾ และ US-FDA ไม่อนุมัติในข้อบ่งใช้ Calcium channel-blocker overdose ด้วย⁽⁶⁾ ดังนั้นเมื่อประเมินตามเกณฑ์ off-label พบว่าไม่ผ่านเกณฑ์ เนื่องจากข้อมูลสนับสนุนประสิทธิผลของยา dantrolene มีอย่างจำกัด และข้อบ่งใช้ดังกล่าวไม่เป็นที่นิยมในระดับสากล

● Insulin

เนื่องจากไม่มีการขึ้นทะเบียนยา Insulin ในข้อบ่งใช้ Calcium channel-blocker overdose ดังนั้นจะต้องประเมินตามเกณฑ์ off-label ซึ่งจะเข้าสู่คุณสมบัติตามเกณฑ์ **ข้อ ข คือ**

ข. ในกรณีที่ไม่สามารถดำเนินการได้ตามข้อ ก หรืออยู่ระหว่างดำเนินการ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดเกณฑ์ดังต่อไปนี้ในการพิจารณาข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียน โดยต้องมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ต่อไปนี้ทุกข้อ

- 1) มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าวอย่างชัดเจน
- 2) เป็นข้อบ่งใช้ที่เป็นที่นิยมในระดับสากลแต่ไม่ได้ขึ้นจดทะเบียนในประเทศไทย ซึ่งคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้ความเห็นชอบ

3. ประสิทธิภาพ

3.1 ข้อมูลจาก drug monographs และรายการยาในต่างประเทศ

จากการประเมินยาโดย Micromedex พบว่า ไม่สามารถสรุปประสิทธิภาพของยา glucagon ในการแก้ไขพิษจาก CCB ได้ การใช้อายามีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย และมีหลักฐานสนับสนุนในระดับ C⁽⁶⁾ มีข้อสังเกตว่า จากฐานข้อมูล 4 แห่งซึ่งอยู่ในสหรัฐอเมริกา สนับสนุนประสิทธิภาพของ glucagon ในการรักษาพิษจาก CCB overdose^(6-9, 22) แต่มีเพียงแห่งเดียวที่สนับสนุน insulin^(3, 10) ส่วน ฐานข้อมูลในประเทศอังกฤษสนับสนุนการใช้ insulin ในการรักษา⁽⁴⁾

ตารางที่ 10 สรุปข้อมูลด้านประสิทธิภาพของยา glucagon ในการรักษา calcium-channel blocker overdose

ฐานข้อมูล	ประสิทธิภาพ								
	Generic name	FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of Evidence	
		Adult	Children	Adult	Children	Adult	Children	Adult	Children
Micromedex ⁽⁶⁾	Glucagon	No	No	I	I	IIb	IIb	C	C
	Insulin	No data							
	<p>หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; MicroMedex efficacy ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; MicroMedex recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminant ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminant = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; MicroMedex strength of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial</p>								

ฐานข้อมูล	ประสิทธิผล
	(RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series
Uptodate 19.2 ^(7, 10, 22)	<ul style="list-style-type: none"> ● Glucagon <p>Use - Unlabeled/Investigational</p> <p>Used with some success as a cardiac stimulant in management of severe cases of beta-adrenergic blocking agent overdosage; <u>treatment of myocardial depression due to calcium channel blocker overdose</u></p> <p>Glucagon — Glucagon increases intracellular levels of cyclic AMP and, in animal models, has been shown to <u>increase heart rate in calcium channel blocker toxicity [20]</u>. However, it has minimal effects on the mean arterial pressure. <u>Glucagon has been effective in treating human cases of CCB toxicity</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Insulin <p>Use Treatment of type 1 diabetes mellitus (insulin dependent, IDDM) and type 2 diabetes mellitus (noninsulin dependent, NIDDM) to improve glycemic control</p> <p>Use - Unlabeled/Investigational</p> <p>Hyperkalemia; gestational diabetes mellitus (GDM), diabetic ketoacidosis (DKA); hyperosmolar hyperglycemic state (HHS); adjunct of parenteral nutrition</p> <p>Insulin and glucose — <u>High-dose insulin therapy has positive inotropic effects in patients with CCB toxicity. Its effectiveness and safety have been noted in animal models and an increasing number of case reports [24-27].</u></p> <p>Animal studies of CCB toxicity have shown improved survival associated with hyperinsulinemia/euglycemia therapy compared with calcium, epinephrine, or glucagon [24,28]. Clinical experience with this approach is limited [25,26]; in one case series of four verapamil-poisoned patients, hyperinsulinemia/euglycemia therapy improved blood pressure and ejection fraction without changing heart rate [26].</p>
Clinical pharmacology 2011 ⁽⁸⁾	<p>Glucagon For the treatment of beta-blocker toxicity†, or for adjunctive treatment of verapamil toxicity†:</p> <p>Insulin No data</p>
BNF 61 ⁽⁴⁾	<p>Calcium-channel blockers In severe cases, an <u>insulin and glucose</u> infusion may be required in the management of hypotension and myocardial failure.</p>
AHFS 2011 ⁽⁹⁾	<p>Glucagon</p> <p><u>Glucagon has been used with some success as a cardiac stimulant for the management of cardiac manifestations (e.g., bradycardia, hypotension, myocardial depression) associated with severe β-adrenergic blocking agent overdosage† or calcium-channel blocking agent overdosage†.</u> Glucagon has successfully reversed such manifestations in patients unresponsive to other drugs (e.g., atropine, epinephrine, dopamine, dobutamine), and should be administered early in the management of severe β-blocker overdosage. Experience in calcium-channel blocker overdosage is more limited, but glucagon (combined with inamrinone in at least one case) has been similarly effective in some patients. <u>Experience in calcium-channel blocker overdosage is more limited, but glucagon (combined with amrinone in at least one case) has been similly effective in some patients.</u></p> <p>Insulin No data</p>

3.2 ข้อมูลจากรายงานการศึกษา

จากการสืบค้นฐานข้อมูล pubmed และฐานข้อมูลอื่นๆ เช่น google ไม่พบข้อมูลการศึกษาแบบ RCT ทั้งยา Glucagon และ insulin แต่พบการรวบรวมข้อมูลแบบ systematic review โดยสรุปได้ดังนี้

- ยา glucagon พบรายงานการศึกษาในสัตว์ทดลอง และ case report ที่บ่งชี้ถึงประโยชน์การใช้ glucagon อย่างไรก็ตามข้อสรุปของการทบทวนวรรณกรรม ได้สรุปว่า การศึกษาการใช้ glucagon สำหรับ beta-blocker และ calcium channel blocker overdose นั้นยังคงมีจำนวนจำกัด
- ยา insulin พบรายงานการศึกษาแบบ case report, case series และ animal studies ที่บ่งชี้ถึงประโยชน์การใช้ glucagon ที่เหนือกว่า calcium salts, glucagon, epinephrine และ vasopressin ซึ่งการทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้ได้สรุปว่า high dose insulin ควรเป็นยาที่ใช้รักษาตัวแรกสำหรับ beta-blocker และ calcium channel-blocker poisoning เนื่องจากมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเหนือกว่ายาอื่นที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ calcium salts, glucagon, epinephrine และ vasopressin

ตารางที่ 11 รายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ glucagon และ insulin จากฐานข้อมูล Pubmed

No.	Search terms	Results
1	((("Insulin"[Mesh]) AND "Glucagon"[Mesh]) AND "Calcium Channel Blockers"[Mesh] AND "Systematic"[Sb])	0
2	("Glucagon"[Mesh]) AND "Calcium Channel Blockers"[Mesh] AND "Systematic"[Sb])	1 (related 1)
3	((("Glucagon"[Mesh])) AND "Calcium Channel Blockers"[Mesh] AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])	1 (related 0)
4	((("Glucagon"[Mesh])) AND "Calcium Channel Blockers"[Mesh])	43 (related 15 readable 13)
5	((("Glucagon"[Mesh])) AND "Calcium Channel Blockers"[Mesh] AND "Case Reports" [Publication Type])	8 (related 2)

Glucagon

Bailey, et al., 2003⁽¹¹⁾ ทำ systematic review โดยรวบรวมการศึกษาคำกรใช้ glucagon ในการรักษาภาวะ calcium channel blocker poisoning สืบค้นจาก the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Controlled Trials Register, MedLine, ToxLine, and EMBASE searches, รวมถึง medical toxicology textbooks พบเพียงข้อมูลการศึกษาในสัตว์ 6 การทดลอง ที่บ่งชี้ถึงประโยชน์การใช้ glucagon โดย glucagon สามารถเพิ่มอัตราการการเต้นหัวใจ, cardiac output และ reverse second and third degree AV blocks แต่ไม่มีผลต่อ mean arterial pressure รวมถึงไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตในสัตว์ทดลอง อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาคำกรใช้ glucagon สำหรับ beta-blocker และ calcium channel blocker overdose นั้นยังคงมีจำนวนที่จำกัดอยู่

Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review.

BACKGROUND: Glucagon is usually accepted as part of the standard treatment in the management of patients with beta-blocker and calcium channel blocker overdoses.

METHODS: A systematic review was done in order to evaluate the evidence supporting glucagon use in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses. Studies evaluating glucagon for those uses were identified using the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Controlled Trials Register, MedLine, ToxLine, and EMBASE searches, as well as reviewing medical toxicology textbooks and references of identified articles. Only controlled studies of human or animal studies were included, the latter only when it was an in vivo model of acute poisoning. The quality of the included studies was assessed.

RESULTS: The search found no study in humans but identified 30 in animals. In the five studies of animal models of beta-blocker overdose included, glucagon appeared to consistently increase the heart rate at least transiently but appeared to have no effect on mean arterial pressure even though it possibly increased cardiac output. Its effect on the survival rate in animal models of beta-blocker overdose was unclear. In the six studies of animal models of calcium channel blocker overdose included, glucagon appeared to increase heart rate and cardiac output and reverse second and third degree AV blocks, all at least transiently. There appeared to be no effect of glucagon on mean arterial pressure although it did increase in one model. Glucagon appeared to have no effect on survival rate. The included studies for both overdoses were not blinded, had limited numbers of animals, and some had inadequate glucagon regime.

CONCLUSION: The evidence supporting the use of glucagon in the management of patients with beta-blocker and calcium channel blocker overdoses is limited to animal studies.

Case report และ case series จาก pubmed ด้วย search term (("Glucagon"[Mesh])) AND "Calcium Channel Blockers"[Mesh] AND "Case Reports" [Publication Type] พบรายงานที่เกี่ยวข้อง 2 ฉบับดังตารางที่ 2

ตารางที่ 12 สรุปข้อมูล case reports การใช้ glucagon ใน calcium-channel blocker overdose

No.	Authors, years, countries	Patient group	Study type	Treatment	Conclusion
1	Fant, 1997, USA ⁽²³⁾	a pediatric patient poisoned with nifedipine and clonidine whose hypotension was unresponsive to fluid resuscitation, calcium chloride, and dopamine.	Case report	Glucagon therapy	Glucagon can treat the hypotension
2	Papadopoulos, 2000, USA ⁽²⁴⁾	a patient who presented after a massive nifedipine extended-release tablet ingestion.	Case reports	continuous i.v. infusion of glucagon	glucagon appeared to be effective in the management of this toxicologic emergency.

ตารางที่ 13 รายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ insulin จากฐานข้อมูล Pubmed

No.	Search terms	Paper
1	("Insulin"[Mesh]) AND "Calcium Channel Blockers"[Mesh] AND "Systematic"[Sb]	1 (related 1) ปี 2004
2	((("Insulin"[Mesh]) AND "Calcium Channel Blockers"[Mesh] AND "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])	3 (related 0)
3	((("Insulin"[Mesh]) AND "Calcium Channel Blockers"[Mesh])	318
4	((("Insulin"[Mesh]) AND "Calcium Channel Blockers"[Mesh] AND "Case Reports"[Publication Type])	20

Engebretsen, et al., 2011⁽¹³⁾ รวบรวมข้อมูลศึกษาเกี่ยวกับการใช้ high dose insulin ในการรักษาภาวะ beta-blocker และ calcium channel-blocker poisoning โดยรวบรวมข้อมูลจาก The Medline, Embase, Toxnet, and Google Scholar databases ตั้งแต่วันที่ 1975-2011 รวมถึง the Abstracts of the North American Congress of Clinical Toxicology and the Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists published in Clinical Toxicology for the years 1996-2010 นั้น พบการศึกษาแบบ case report และ case series สนับสนุนประโยชน์การใช้ high dose insulin ในการรักษา beta-blocker และ calcium channel-blocker poisoning การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการใช้ high dose insulin ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าการใช้ calcium salts, glucagon, epinephrine และ vasopressin ดังนั้นการศึกษานี้จึงสรุปว่า high dose insulin ควรเป็นยาที่ใช้รักษาตัวแรกสำหรับ beta-blocker และ calcium channel-blocker poisoning เนื่องจากมีประสิทธิภาพผลและความปลอดภัยเหนือกว่ายาอื่น

High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning.

METHODS. The Medline, Embase, Toxnet, and Google Scholar databases were searched for the years 1975-2010 using the terms: high-dose insulin, hyperinsulinemia-euglycemia, beta-blocker, calcium-channel blocker, toxicology, poisoning, antidote, toxin-induced cardiovascular shock, and overdose. In addition, a manual search of the Abstracts of the North American Congress of Clinical Toxicology and the Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists published in Clinical Toxicology for the years 1996-2010 was undertaken. These searches identified 485 articles of which 72 were considered relevant.

MECHANISMS OF HIGH-DOSE INSULIN BENEFIT. There are three main mechanisms of benefit: increased inotropy, increased intracellular glucose transport, and vascular dilatation.

EFFICACY OF HIGH-DOSE INSULIN. Animal models have shown high-dose insulin to be superior to calcium salts, glucagon, epinephrine, and vasopressin in terms of survival. Currently, there are no published controlled clinical trials in humans, but a review of case reports and case series supports the use of high-dose insulin as an initial therapy. When first introduced, insulin doses were.

HIGH-DOSE INSULIN TREATMENT PROTOCOLS. cautiously initiated at 0.5 U/kg bolus followed by a 0.5-1 U/kg/h continuous infusion due to concern for hypoglycemia and electrolyte imbalances. With increasing clinical experience and the publication of animal studies, high-dose insulin dosing recommendations have been increased to 1 U/kg insulin bolus followed by a 1-10 U/kg/h continuous infusion. Although the optimal regimen is still to be determined, bolus doses up to 10 U/kg and continuous infusions as high as 22 U/kg/h have been administered with good outcomes and minimal adverse The major anticipated adverse events.

ADVERSE EFFECTS OF HIGH-DOSE INSULIN. Events associated with high-dose insulin are hypoglycemia and hypokalemia. Glucose concentrations must be monitored regularly and supplementation of glucose will likely be required throughout therapy and for up to 24 h after discontinuation of high-dose insulin. The change in serum potassium concentrations reflects a shifting of potassium from the extracellular to intracellular space rather than a decrease in total body stores. While more clinical data are needed, animal studies and human case

CONCLUSIONS. reports demonstrate that high-dose insulin (1-10 U/kg/hour) is a superior treatment in terms of safety and survival in both beta-blocker and calcium-channel blocker poisoning. High-dose insulin should be considered initial therapy in these poisonings.

นอกจากนี้ ได้หา case report และ case series จาก pubmed ด้วย search term ว่า ("Insulin"[Mesh]) AND "Calcium Channel Blockers"[Mesh] AND "Case Reports" [Publication Type] ต่อจาก การรวบรวมข้อมูล ของ ENGBRETSEN KM. พบรายงานที่เกี่ยวข้อง 1 ฉบับ ดังตาราง

ตารางที่ 14 สรุปข้อมูล case reports การใช้ insulin ใน calcium-channel blocker overdose

No.	Authors, years, countries	Patient group	Study type	Treatment	Conclusion
1	Hadjipavlou, 2011, UK ⁽²⁵⁾	49 yr old male presented to the Emergency Department 3 hrs after the ingestion of 560 mg of lercanidipine	Case report	<u>vasopressor support with noradrenaline and high dose insulin therapy</u>	high dose insulin therapy effectively and sustainably reverses hypotension, bradycardia and improves myocardial contractility and metabolism.

Management of lercanidipine overdose with hyperinsulinaemic euglycaemia therapy: case report.

This case report describes the first reported overdose of the dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) lercanidipine. A 49 yr old male presented to the Emergency Department 3 hrs after the ingestion of 560 mg of lercanidipine. In the department he had a witnessed seizure within 15 minutes of arrival attributed to the overdose. Following immediate recovery of consciousness after the seizure, he had refractory hypotension and bradycardia which failed to respond to fluid resuscitation, glucagon therapy, and intravenous calcium. He went on to require vasopressor support with noradrenaline and was treated with high dose insulin therapy which was successful in achieving cardiovascular stability. Vasopressor therapy was no longer required within one half life of lercanidipine, and the total stay on intensive care was one day before transfer to a ward. Calcium channel blocker overdose is an uncommon but life-threatening overdose. Treatment for severe toxicity is similar to b-blocker overdose. Hypotension is treated with intravenous fluid therapy, intravenous calcium and possibly glucagon with vasopressor or inotropic support as required. Atropine is used to attempt reversal of bradycardia. High doses of intravenous insulin with intravenous dextrose as required (hyperinsulinaemic euglycaemia or HIET), has also been successfully reported. Experimental animal data suggests that HIET is of benefit and potentially superior to fluid therapy, calcium, glucagon and potentially vasopressor therapy. HIET effectively and sustainably reverses hypotension, bradycardia and improves myocardial contractility and metabolism. Current advice in calcium channel blocker overdose is to begin therapy early in toxicity, starting with a 1.0 IU/kg insulin bolus followed by an infusion of 0.5 IU/kg/hr of insulin and dextrose as required titrated to clinical response.

4. ความปลอดภัย

ดูในประเด็น [beta-blocker](#) ด้านหน้า

5. ค่าใช้จ่ายด้านยาและการประเมินทางเศรษฐศาสตร์

5.1 ราคาและค่าใช้จ่ายด้านยาต่อการรักษาผู้ป่วย

ดูในประเด็น [beta-blocker](#) ด้านหน้า

5.2 การอนุมัติการเบิกจ่ายในต่างประเทศ

ตารางที่ 15 การอนุมัติการเบิกจ่ายยา Glucagon injection และ Insulin injection ในข้อบ่งใช้ บำบัดพิษที่เกิดจากยาในกลุ่ม calcium-channel blockers

ประเทศ	อนุมัติการเบิกจ่ายยา	
	Glucagon	Insulin
สก๊อตแลนด์ ⁽²⁰⁾	เบิกไม่ได้	เบิกไม่ได้
ออสเตรเลีย ⁽²¹⁾	เบิกไม่ได้	เบิกไม่ได้

References:

1. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJLM, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation. 2010;81(10):1400-33.
2. Su M, Weiselberg RS. An evidence-based approach to beta-blocker and calcium channel blocker toxicity. Emerg Med rep. 2010;31(25):289-99.
3. Lemkin E, Barrueto F. Beta blocker poisoning [online]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 5]; Available from: <http://www.uptodate.com/index>.
4. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 61 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 25]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
5. Gunja N, Gaudins A. Management of cardiac arrest following poisoning. Emerg Med Australas. 2011;23(1):16-22.
6. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics Inc; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 16]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
7. Melmed S. Glucagon information [online]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 16]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
8. Clinical Pharmacology [database on CD-ROM]. Version 3.10. [cited 16 Sep 2011]. Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2011.
9. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Mendham NA, Welsh J, Olin H., et al. AHFS drug information

- [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 16]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
10. Melmed S. Insulin information [online]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 16]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
 11. Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(5):595-602.
 12. Boyd R, Ghosh A. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Glucagon for the treatment of symptomatic beta blocker overdose. *Emerg Med J*. 2003;20(3):266-7.
 13. 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):277-83.
 14. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S829-61.
 15. Novo Nordisk Limited. SPC: GlucaGen Hypokit 1 mg [online]. Surrey: Datapharm Communications Ltd; 2009 [updated 2009 Oct 16; cited 2013 Feb 11]; Available from: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/4258/SPC/GlucaGen+Hypokit+1+mg/>.
 16. Thai Food and Drug Administration. Food and Drug Administration: Office automation. Nonthaburi: Thai Food and Drug Administration; 2012.
 17. Eibs HG, Oberdisse U, Brambach U. [Intoxication by beta-blockers in children and adolescents (author's transl)] [Article in German]. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1982;130(5):292-5.
 18. Love JN, Howell JM. Glucagon therapy in the treatment of symptomatic bradycardia. *Ann Emerg Med*. 1997;29(1):181-3.
 19. Love JN, Sachdeva DK, Bessman ES, Curtis LA, Howell JM. A potential role for glucagon in the treatment of drug-induced symptomatic bradycardia. *Chest*. 1998;114(1):323-6.
 20. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. *Lothian Joint Formulary: 4: Central nervous system*. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2011.
 21. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Sep 2011.
 22. Barrueto F. Calcium channel blocker poisoning [online]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2011 [updated 2011 May 10; cited 2011 Sep 26]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
 23. Fant JS, James LP, Fiser RT, Kearns GL. The use of glucagon in nifedipine poisoning complicated by clonidine ingestion. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13(6):417-9.
 24. Papadopoulos J, O'Neil MG. Utilization of a glucagon infusion in the management of a massive nifedipine overdose. *J Emerg Med*. 2000;18(4):453-5.
 25. Hadjipavlou G, Hafeez A, Messer B, Hughes T. Management of lercanidipine overdose with hyperinsulinaemic euglycaemia therapy: case report. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19(1):8.