

Un evento clinico infrequente: INTOSSICAZIONE VOLONTARIA DA METOPROLOLO EVIDENCE-BASED CASE REPORT

Letizia D'Ambrosio, Carmine Sinno, Giorgio Guerra

Unità Operativa di Pronto Soccorso e Osservazione Breve Ospedale "Madonna delle Grazie", Matera

L'intossicazione acuta da beta-bloccanti non è un evento di frequente riscontro nella pratica clinica. Il grado di severità varia da composto a composto, tra questi il metoprololo è uno tra i più tossici. Individuare il composto con precisione, raccogliere un'anamnesi appropriata per stratificare i fattori di rischio, valutare l'ipotesi di una contemporanea ingestione di altri farmaci e/o sostanze, sono tutti presupposti indispensabili per un precoce e adeguato intervento di emergenza. Gli effetti cardiovascolari, la tossicità neurologica, le alterazioni dell'equilibrio acido-base ed ECG sono i fattori predittivi di gravità in base ai quali impostare il monitoraggio clinico intensivo ed attuare misure terapeutiche adeguate.

Riportiamo un caso clinico di ingestione massiva volontaria di metoprololo da parte di una giovane paziente giunta alla nostra osservazione (Pronto Soccorso), con segni di bradicardia severa, ipotensione fino allo shock, insufficienza respiratoria, coinvolgimento neurologico, esito in guarigione.

Allo scopo di approfondire un evento clinico infrequente, e valutare la nostra condotta clinica nello sforzo di ottimizzare la scelta di decisioni cliniche numerose con tempi brevi a disposizione, abbiamo eseguito una revisione della letteratura sull'argomento.

CASO CLINICO

Un'adolescente di sesso femminile (F.A. 14 anni), giunge in Pronto Soccorso accompagnata dalla madre; riferisce astenia intensa, sonnolenza alternata a stato di agitazione. All'anamnesi risulta l'ingestione volontaria massiva di farmaci, in particolare metoprololo (Seloken cpr 100 mg) in quantità imprecisata, circa tre ore prima.

La paziente si presenta vigile, orientata (GCS 15), in respiro spontaneo, Fc 80 batt/min, PA 120/70 mmHg, S02 99%, tracciato ECG nei limiti della norma. Impostate le misure di monitoraggio clinico e strumentale, si assicura una via venosa periferica e si inizia l'infusione di cristalloidi.

Si esegue prelievo ematico di routine e dosaggio tossicologico urinario (oppiacei, cannabinoidi, cocaina, metadone, benzodiazepine, anfetamine, alcool), si procede a gastrolusi, O2 terapia, fluidoterapia (Tab 1).

Si contatta il centro antiveleni del Policlinico Gemelli di Roma (063054343) che consiglia il ricovero in Unità di Terapia Intensiva Cardiologia.

Dopo circa un'ora, in seguito a comparsa di progressiva riduzione del livello di coscienza, bradicardia, ipotensione, tremori fini agli arti, si infondono: atropina 1 mg, plasma expander 500 cc x 2, diazepam 2.5 mg (Tab 1).

L'evoluzione clinica in un quadro di shock, bradicardia severa (Fc 45/min), insufficienza respiratoria e convulsioni, impone il trasferimento in Unità di Terapia Intensiva di Rianimazione per un trattamento aggressivo; si procede infatti ad intubazione oro-tracheale e ventilazione assistita, al trattamento con inotropi positivi e al pacing intravenoso temporaneo che permettono di riportare i parametri emodinamici, respiratori e neurologici in condizioni di stabilità dopo circa 3 ore.

Rimanendo i parametri stabili per circa 8 ore si decide di interrompere la ventilazione meccanica, di estubare la paziente e di trasferirla in UTIC.

Le condizioni cliniche decisamente migliorate conducono alla decisione della dimissione in quarta giornata, cui hanno fatto seguito un inquadramento psichiatrico ed un follow up adeguato.

EVIDENZA

La ricerca della letteratura (al marzo 2003) è stata eseguita da due osservatori indipendenti e selezionata in discussione collegiale a partire dalle principali fonti di evidenza UpToDate(1), Cochrane Library (2), data-base elettronici (PubMed, e-Medicine), ricerca manuale (consultazione delle riviste e dei testi di riferimento, informazioni

Tab. 2 STRATEGIA DI RICERCA

FORTE	STRATEGIA DI RICERCA	RISULTATI	SELEZIONATI
COCHRANE LIBRARY	beta-blockers side effects OR intoxication OR self-poisoning	-	-
UPTODATE	beta-blockers side effects OR intoxication OR self-poisoning	1	1
PUBMED	beta-blockers side effects OR intoxication OR self-poisoning	60	11
E-MEDICINE	toxicity; beta-blockers	31	8
RICERCA MANUALE	rivista di riferimento testo di riferimento meeting, consensus, congressi	1 1 -	1 1 -
BIBLIOGRAFIA ARTICOLI	controllo	11	11

TOSSICITÀ DA METOPROLOLO E BETABLOCCANTI IN GENERE**Scheda tecnica metoprololo**

B1S	ASI	ASM	Eliminazione
++	-	+	Via epatica

Beta 1 selettività (B1S)
Attività simpaticomimetica intrinseca (ASI)
Attività stabilizzante di membrana (ASM)
Da: Bozza Marrubini (9) Joye (10)

provenienti da meeting, consensus e congressi), bibliografia degli articoli (Tab 2). I risultati della ricerca sono eterogenei e mostrano assenza di revisioni sistematiche sull'argomento, pochi studi sperimentali sull'animale, pochi studi prospettici; la maggior parte dei dati pubblicati sono di tipo retrospettivo o *case-report*, con osservazioni di fisiopatologia e commenti di terapia. Il livello dell'evidenza raccolta è pertanto di classe 3-4 (3-7) (8).

L'uso terapeutico dei beta-bloccanti comprende numerose indicazioni cliniche, e la potenziale tossicità del farmaco è un problema frequente, ma esula dal caso preso in esame. La stima dei fattori di morbilità e mortalità ed il tasso di ospedalizzazione dell'intossicazione acuta da beta bloccanti resta difficile (11) (12).

Sino ad oggi, dal punto di vista della fisiopatologia del danno, la tossicità da beta-bloccanti era stata attribuita alla caratteristica farmacologica di lipofilia ed idrofilia. La maggiore tossicità di composti del gruppo lipofilico (propranololo, labetalolo, acedutolo, metoprololo, pinololo) rispetto a quelli idrofilici (atenololo) sembrava ascrivibile alla presenza di attività stabilizzante di membrana posseduta dai primi (11) (13) (14) (15).

Una recente revisione sull'argomento indica la stessa proprietà come meccanismo di danno anche nella secon-

da categoria, ma a dosi maggiori. La presenza di attività simpatico-mimetica intrinseca sembra avere un ruolo protettivo nei confronti della tossicità del farmaco stesso, mentre la beta 1 selettività sembra aggravare la tossicità miocardica. (16).

Nell'ambito della tossicità non cardiologica, la proprietà di lipofilia è responsabile sia della tossicità cardiovascolare che del danno neurologico (1) (17). La tossicità a carico dell'apparato respiratorio prescinde in parte dalla suscettibilità del paziente, in parte dalla selettività per i recettori beta-adrenergici: l'attività simpatico-mimetica intrinseca e la beta-1-selettività sono proprietà protettive nei confronti di un'induzione dell'aumento delle resistenze delle vie aeree (1).

L'intervallo di tempo tra esposizione e insorgenza di segni di tossicità cardiovascolare è di circa 2 ore, con comparsa di instabilità emodinamica entro 6 ore, rappresentata da bradicardia ($F_c < 50/\text{min}$), ipotensione ($P_a < 100 \text{ mmHg}$), segni ECG di blocco atrio-ventricolare di 2°-3° grado, allargamento del tratto QRS e allungamento del Q-T. I segni neurologici sono rappresentati da una riduzione del GCS e dall'insorgenza di convulsioni. I segni di compromissione respiratoria possono variare dalla riduzione della frequenza respiratoria fino alla depressione respiratoria con rischio di pneumopatia ab ingestis (10).

La co-ingestione di altri farmaci cardioattivi (ad esempio calcio-antagonisti) sembra influenzare in modo significativo la cardiotossicità. Il ruolo della co-ingestione di benzodiazepine, antidepressivi triciclici ed etanolo resta invece contraddittorio (11).

Un recente studio di coorte prospettico con volume del campione di 280 esposizioni a beta-bloccanti (rappresentate da propranololo, atenololo, metoprololo per l'87%) (11) mostra un tasso globale di morbilità cardiovascolare del 15% con una mortalità di circa il 2%. Il tasso globale di ospedalizzazione non è valutabile con certezza, ma la percentuale di ricovero in ambiente intensivo (rianimazione) è di circa 1% rispetto a tutte le intossicazioni (10). La stessa serie di pazienti mostra nel 62% un'anamnesi positiva per esposizione a beta-bloccanti con attività stabilizzante di membrana, di cui il 73% con segni di tossicità cardiovascolare. La co-ingestione di altri farmaci cardioattivi e il tipo di esposizione acuta a beta-bloccanti con attività stabilizzante di membrana erano fattori associati a tossicità cardiovascolare nel 94% dei casi (11).

La co-ingestione di farmaci cardioattivi rappresenta l'unica variabile indipendente significativamente associata a cardiotossicità ($p < .05$); in assenza di co-ingestione di altri farmaci la presenza di attività stabilizzante di membrana

SEGNI DI INTOSSICAZIONE DA BETA-BLOCCANTI

CARDIOVASCOLARI	ECG	NEUROLOGICI	RESPIRATORI
Fc <50 batt/min	BAV 2°-3° gr	GCS 8	Depressione respiratoria
Pa <100 mmHg	BB completo	Convulsioni male epilettico	Bradipnea, apnea
Shock	QRS>0.12 sec		Pneumopatia ab ingestis
Edema polmonare cardiogeno	Allungamento Q-T		Cianosi
Arresto cardiocircolatorio	Extrasistolia ventricolare polimorfa Tachicardia ventricolare Torsione di punta Fibrillazione ventricolare Dissociazione elettromeccanica Asistolia		

Da Joye 2000 modificata (10)

è risultata significativamente associata a morbilità cardiovascolare; età, sesso, tipo di intossicazione (acuta o acuta su cronica), indicazioni terapeutiche, co-ingestione di altri farmaci cardioattivi, co-ingestione di etanolo, benzodiazepine, antidepressivi triciclici sono tutti fattori dimostrati non associati a morbilità cardiovascolare (11).

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale (10) nel paziente con sospetta intossicazione acuta con segni di bradicardia ed ipotensione deve essere posta nei confronti di:

- ipotermia accidentale (se Q-T è normale)
- ingestione di oppiacei (se Q-T è normale)
- iorganofosforici (se Q-T è normale)
- intossicazione da digitale o cianuri (se Q-T è corto)
- iintossicazione da amiodarone (se Q-T è lungo)
- iintossicazione da calcio antagonisti, cloroquina e chinidina in presenza di blocco atrio-ventricolare
- iintossicazione da altri antiaritmici

TERAPIA

Il ruolo dell'impiego precoce della gastrolusi non è dimostrato ma sembra efficace se eseguita entro 4 ore dall'ingestione (10) (18) (19) (20).

L'infusione di 0,5-1 mg di atropina è consigliata come prevenzione anche in assenza di bradicardia (10).

L'uso di ossigeno può prevenire l'aggravamento delle condizioni emodinamiche indotte dall'ipossia (10).

L'efficacia dell'azione adsorbente del carbone attivo è stata documentata solo per nadololo, sotalolo e propranololo (senza che ne sia stata dimostrata l'efficacia clinica). E' comunque raccomandata la dose di 25 gr ripetibili per la maggior parte dei composti, sia perché ne rallenta l'assorbimento, sia perché non trova indicazione l'epurazione extrarenale essendo la maggior parte dei beta bloccanti eliminati per via epatica (3) (10).

Resta, comunque, fondamentale l'intubazione oro-tracheale e la ventilazione meccanica non appena compaiono disturbi della coscienza, bradipnea, stato di shock, sin-

tomî prodromici di un improvviso e fatale arresto respiratorio.

Il trattamento delle convulsioni vede indicata l'associazione di anticonvulsivanti, ossigeno ed assistenza respiratoria.

Il glucagone è certamente l'antidoto di scelta per le sue proprietà inotrope positive e moderatamente cronotrope positive, al dosaggio in bolo di 3-10 mg e.v. ripetibili ogni 10-15

min, ma costi elevati e scarsa disponibilità ne limitano l'uso su larga scala (10) (12) (21). I dati di Joye non riportano effetti nefasti fino a dosaggi compresi tra 100-150 mg nelle 24 ore (10).

L'alternativa al glucagone è rappresentata dalle amino simpatico-mimetiche ad alte dosi con indicazione di prima scelta per l'isoprenalina (10).

L'iperglicemia secondaria è un evento abbastanza raro e controllabile con l'insulina.

Come ulteriore indicazione terapeutica può essere utilizzato il pacing esterno, o temporaneo transvenoso, nonostante l'effetto batmotropo negativo caratteristico dei betabloccanti (10)

Nonostante segnalazioni in letteratura (21) il ruolo dell'amrinone nel trattamento delle intossicazioni da beta-bloccanti non è stato ulteriormente supportato.

In alternativa al glucagone, o comunque in assenza di efficacia, l'amina simpatico-mimetica di scelta è l'isoprenalina, oppure dopamina, adrenalina, orciprenalina (10). Dati recenti provenienti da studi sull'animale indicano nell'insulina un potenziale ruolo di antidoto. Nel modello di tossicità acuta da beta-bloccanti indotto da propranololo nel cane, il gruppo di animali trattati con insulina rispetto a quelli trattati con glucagone o epinefrina mostra un tasso di sopravvivenza superiore, ed un migliore controllo emodinamico (22).

IL NOSTRO COMPORTAMENTO

L'approccio clinico al paziente intossicato è stato multidisciplinare. L'anamnesi, l'identificazione del composto tossico, la dose ed il tempo intercorso dall'esposizione, sono stati accuratamente raccolti subito dopo l'applicazione dei presidi di monitoraggio clinico-strumentale e terapeutico di routine. Il trattamento successivo è stato indicato dall'evoluzione clinica dell'intossicazione. La rarità delle intossicazioni da beta bloccanti, farmaco di uso comune, e la gravità clinica del caso di nostra osservazione, hanno suggerito la valutazione a posteriori dell'evidenza esistente sull'argomento, focalizzando la

nostra attenzione alla risposta ai seguenti quesiti:

- Qual è il ruolo della decontaminazione intestinale precoce?
- L'impiego precoce di colloidali e di ossigeno influenza la prognosi?
- Il glucagone è l'antidoto di scelta?
- L'epurazione renale è indicata?

OSSERVAZIONI SUL CASO CLINICO RIPORTATO

In riferimento al caso clinico da noi osservato, i dati anamnestici certi e immediatamente disponibili, l'approccio multidisciplinare e il sostegno del centro antiveneni, nella fase critica iniziale, ci ha permesso di valutare in anticipo la potenziale gravità dell'evoluzione clinica (8). Non vi sono evidenze sull'impiego di misure specifiche in fase pre-ospedaliera (8).

In realtà, purtroppo, la raccolta dei dati anamnestici è spesso ostacolata dallo stato neurologico del paziente e, a volte, lo scompenso psichico può mascherare un quadro clinico che, in fase di esordio, è simile ad altre patologie. Per questo motivo è fondamentale che il Medico dell'Urgenza consideri sempre tra le ipotesi eziologiche le intossicazioni acute da farmaci soprattutto quando si trova di fronte a quadri non chiari che interessano le fasce d'età più giovani (8) (23).

L'avvelenamento in età giovanile, infatti, è un'importante causa di arresto cardiaco non traumatico, in particolare nel nostro caso in cui l'agente tossico è rappresentato da un beta-bloccante ad tossicità elevata e capricciosa (8) (24).

Come riportato in letteratura (11) (16), la co-ingestione di altre sostanze sembra influenzare in modo significativo la tossicità di molti composti, per cui riteniamo estremamente importante lo screening tossicologico in fase iniziale. L'associazione contemporanea di segni clinici e strumentali di gravità (bradicardia, ipotensione, tremori agli arti, riduzione del livello di coscienza) ha permesso di

VALUTAZIONE NEL DEA

"Il veleno più sicuro è il tempo"
Ralph Waldo Emerson (1803-1882) (25)

Anamnesi	Tipo di tossico Tempo di esposizione Quantitativo assunto Via di somministrazione Tossicocinetica" (assorbimento, distribuzione, eliminazione)
Esame Obiettivo generale e neurologico	
Alto rischio	Età (Pazienti pediatrici e geriatrici) Pazienti immuno-compromessi Gravidanza Co-morbilità Co-ingestione
Aspetti medico-legali	Capacità intendere e volere Sicurezza del paziente

Presidi di monitoraggio e misure terapeutiche generali e specifiche
Centro antiveneni
Eventuale antidoto

Tab. 1 APPROCCIO CLINICO E TERAPEUTICO

REPARTO	DEA	UTIC	UTIC / RIANIMAZIONE	RIANIMAZIONE	UTIC	DIMISSIONE
25/10/2002	Ore 17	ore 18	ore 21	ore 01- 26/10	ORE 9- 26/10	4° giornata
parametri					stabili	stabili
GCS	15	13	convulsioni	15		
Pa mmHg	120/70	80/60	60/-	120/80		
Fc batt/min	80	60	45	80		
S02 %	99	99	80	99		
ECG	nei limiti		QRS slargato, BAV Totale	nella norma		
EGA			nella norma	nella norma		
Lab	Nella norma	nella norma	test epatici e renali	nella norma		
Rx torace			nella norma	nella norma		
Ecocardio			ventr. sx ipocontrattile e dilatato	nella norma		
Tossicologia						
Urinaria	Negativi					
Terapia						
Generale	gastrolusi		intubazione tracheale, CVC	ventilaz. Meccanica	estubazione	
	fluidi e.v.		catetere vescicale		rimozione pacing	dimissione
Specificata		atropina ^	dopamina *	dopamina *	monitoraggio clinico	Follow up cardiologico
		plasma exp	dobutamina °	dobutamina °	sospensione terapia	Follow up psichiatrico
		diazepam ^^	orciprenalina §	orciprenalina §		
			pacing	pacing		

Tab. 1 – Viene riportata l'evoluzione clinica nel tempo e la terapia eseguita.

CVC= cateterismo venoso centrale ^ 1 mg; ^^ 2.5 mg; * 15 µg/kg/min; ° 30 µg/kg/min; § 20 ml/h

MONITORAGGIO CLINICO E STRUMENTALE IN EMERGENZA

Pa

FC

FR

S02

GCS

ECG

Prelievo ematico routine
Tossicologia sierica e urinaria
Emogasanalisi

valutare tempestivamente l'evoluzione clinica del caso ed il trattamento d'urgenza (10) (26) (27).

L'impiego della gastrolusi eseguita tempestivamente subito dopo la raccolta dei dati anamnestici, nel nostro caso di intossicazione da metoprololo, è giustificata perché l'intervallo di tempo dall'ingestione era inferiore alle 4 ore. L'infusione di cristalloidi in fase iniziale è opportuna per bilanciare gli effetti potenzialmente ipotensivi del farmaco.

L'infusione di atropina e colloidali è stata giustificata dalla comparsa di segni di bradicardia ed ipotensione, la somministrazione di ossigeno è potenzialmente utile nel controllare l'ulteriore compromissione emodinamica (10).

L'utilizzo delle benzodiazepine trova indicazione per contrastare gli effetti convulsivanti del betabloccati in sovradosaggio massivo.

L'evoluzione clinica con compromissione emodinamica, respiratoria e coma, che peraltro ha rispettato la cinetica dei tempi tra esposizione al tossico e comparsa dei sintomi descritti in letteratura, ha imposto le scelte successive della intubazione oro-tracheale e ventilazione assistita e della stimolazione cardiaca transvenosa.

L'impossibilità nel reperimento di quantità sufficienti di glucagone, ha imposto la scelta dell'utilizzo delle amine simpaticomimetiche.

CONCLUSIONI

Sono state pubblicate numerose dichiarazioni di posizione, linee-guida e dichiarazioni di consenso riguardanti il trattamento delle intossicazioni (28) (29) (30) (31) (32). La maggior parte della letteratura tossicologica si basa su serie retrospettive di analisi di casi o su rapporti di casi isolati (livello di evidenza classe III-IV). Studi sperimentali nell'animale e sull'uomo riguardano casi di intossicazioni a dosi sub-tossiche con forti limitazioni del campione per fasce d'età. I rapporti dei data-base internazionali e dei Centri Antiveneni nazionali e periferici spesso non riflettono accuratamente la realtà. Infine i dati tossicologici forensi ben progettati sono rari (8) (12) (33).

L'American Association of Poison Control Center ha riportato nel 1999 (33) che oltre il 75% delle intossicazioni (non esclusivamente volontaria) avviene nella propria abitazione, due terzi delle quali coinvolgono pazienti con meno di 20 anni di età; i farmaci cardio-vascolari compaiono tra i principali agenti letali insieme agli analgesici ed agli anti-depressivi (8).

Nell'ambito della medicina d'urgenza, la scelta del comportamento clinico e terapeutico adeguato è duramente messa alla prova dalla ristrettezza dei tempi; questo contesto clinico condiziona negativamente sia l'accesso alle migliori fonti di evidenza, che la possibilità di contribuire all'aggiornamento della letteratura specifica sull'argomento (3-7).

A tale scopo, la rilevazione e la discussione di questo case-report e la revisione della letteratura attualmente disponibile, contribuisce a fissare alcuni punti chiave sulla diagnosi e il trattamento in fase acuta delle intossicazioni da beta-bloccanti utili al Medico dell'Urgenza.

Si ringrazia per la collaborazione la Dott.ssa Elena Bia - Unità di Terapia Intensiva Cardiologia - Ospedale "Madonna delle Grazie" Matera.

Bibliografia

1. UpToDate 2000; 2002
2. Cochrane Library 2002
3. Covell D.G. et al: Information needs in office practise: are they being met? *Ann Intern Med* 1985; 103: 596-9
4. Smith R.: Filling the lacuna between research and practice: an interview with Michael Peckam. *BMJ* 1993; 307: 1403-7
5. Faber R.G.: Information overload. *BMJ* 1993; 307: 383
6. Davidoff F. et al.: Evidence based medicine. A new journal to help doctors identify the information they need. *BMJ* 1995; 310: 1085-6
7. Evans C.E. et al: Educational package on hypertension for primary care physicians. *Can Med Assoc J* 1984; 130: 719-22
8. Erickson T.B. et al: Aggiornamento in tossicologia: un approccio razionale al trattamento del paziente intossicato *Em Med Pr ed ital* 2001; 11: 1-27
9. Bozza Marrubini M., Ghezzi Laurenzi R., Uccelli P.: "Intossicazioni acute. Meccanismi, Diagnosi e Terapia" 2° Ed. OEMF apr.'92 Milano
10. Joye F.: Les intoxications aux beta-bloquants *La Presse Med* 2000; 29: 1027-33
11. Love J.N. et al: Acute beta-blockers overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 275-81
12. Love J.N. et al: Characterization of fatal beta-blockers ingestion: a review of the American Association of Poison Control Centers data from 1985 to 1995 *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 353-9
13. Vucinic S. et al: Factors influencing the degree and outcome of acute beta blockers poisoning. *Vojnosanit Pregl* 2000; 57: 619-23
14. Love J.N. et al: Electrocardiographic changes associated with beta-blocker toxicity. *Annals of Emergency Medicine* 2002; 40: 603-610
15. Bekes C.E. et al: Occult metoprolol overdose. *Crit Care Med* 1985; 13: 870-871
16. Love J.N. et al: Cardiovascular depression resulting from atenolol intoxication *Eur J Emerg Med* 2002; 9: 111-4
17. Love J.N. et al: Toxic psychosis. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 536-7
18. Rhring T.Pp et al: Fatality resulting from metoprolol overdose. *J Anal Toxicol* 1987; 11: 231-2
19. Stajic M. et al: Fatal metoprolol overdose. *J Anal Toxicol* 1984; 8: 228-30
20. Holzbecher M. et al: Report of a metoprolol-associated death. *J Forensic Sci* 1982; 27: 715-7
21. Kollef MH: Labetalol overdose successfully treated with amrinonil and alpha-adrenergic receptor agonist. *Chest* 1994; 105: 626-7
22. Kerns Wll et al: Insulin improves survival in a canine model of acute beta-blockers toxicity. *An Emerg Med* 1997; 29: 748-57
23. Pohjola-Sintonen et al: Identification of drugs ingested in acute poisoning: correlation of patient history with drugs analysis. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 749-752
24. Taboulet P et al: Pathophysiology and management of self-poisoning with beta-blockers. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31: 531-51
25. In "Websters's Electronic Quote-base" ed. Keith Moheler 1994
26. Love J.N.: Beta-blocker toxicity: a clinical diagnosis. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 356-7
27. Love J.N.: Beta-blocker toxicity after overdose: when do symptoms develop in adults? *J Emerg Med* 1994; 12: 799-802
28. Erickson T. Managing patient's unknown overdose ingestion. *Emerg Med* 1996; 28: 74-88
29. Position statement: gastric lavage. *J Toxicol Clin toxicol* 1997; 35: 711-720
30. Position statement: single dose activated charcoal. *J Toxicol Clin toxicol* 1997; 35: 721-742
31. Position statement: cathartics. *J Toxicol Clin toxicol* 1997; 35: 743-752
32. Position statement: whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin toxicol* 1997; 35: 753-762
33. Litovitz TL et al: 1999 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System *Am J Emerg Med* 2000; 18: 517-74