

# Yavaş Salınlı Verapamil İntoksikasyonu

## INTOXICATION OF SUSTAINED-RELEASED VERAPAMIL: A CASE REPORT

Dr. İclal ÖZDEMİR KOL,<sup>a</sup> Dr. Selma POLAT,<sup>b</sup> Dr. Fikret ÖZKAN,<sup>a</sup>  
Dr. Kenan KAYGUSUZ,<sup>a</sup> Dr. Mustafa GÖNÜLLÜ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, SİVAS

<sup>b</sup>Teşvikiye Sağlık Ocağı, YALOVA

### Özet

Verapamilin yavaş salınan tabletlerinden yüksek doz alan bir olgu sunularak, verapamilin toksisitesi ve tedavisi gözden geçirildi.

Kırk dokuz yaşında kadın hasta, yavaş salınan verapamil 240 mg tablettten, suisit amacıyla 25 tane (6000 mg) aldıktan 6 saat sonra başlayan bulantı, kusma, hipotansiyon, bradikardi ve bilinç bulanıklığı nedeniyle ilacı alışıının 14. saatinde hastanemiz acil servisine kabul edildi. Gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanarak yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Atriyoventriküler nodal blok gelişmesi üzerine geçici pacemaker takıldı. Hastada hipotansiyon, bradikardi, hipokalsemi, pulmoner ödem, pleural efüzyon ve hiperglisemi tespit edildi ve bunlara yönelik tedavi başlandı. Tedavi sonrası klinik ve laboratuvar bulgularının tamamen düzelmesi üzerine yatışının 14. günü şifa ile taburcu edildi.

Verapamilin yavaş salınlı tabletleri ile intoksikasyonlarda geç dönemde ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabileceğinden daha uzun takip ile olası tehlikelerin önlenmesi sağlanmalıdır. Bu yüzden de, mutlaka yoğun bakım ünitesinde takip edilmeleri gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Verapamil, intoksikasyon, yoğun bakım ünitesi

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:749-752**

### Abstract

We observed toxicity in a patient who had taken high doses of slow-release verapamil.

A 49 year-old female patient had ingested 25 tablets of verapamil (240 mg) with suicidal intentions. She presented with nausea and vomiting, hypotension, bradycardia. A reduced consciousness level was noted after 6 hours. She was admitted to our hospital 14 hours after presentation. We administered gastric lavage and active charcoal treatment before taking her to the intensive care unit. Due to an atrio-ventricular nodal block, a temporary pacemaker was inserted. She was treated for hypotension, bradycardia, hypocalcemia, pulmonary oedema, pleural effusion and hyperglycemia. She was discharged on day 14 when clinical and laboratory findings became normal.

In order to prevent long-term complications of slow-release verapamil intoxication, patients must be observed in the intensive care unit for a sufficiently long time.

**Key Words:** Verapamil, poisoning, intensive care

Verapamil; hipertansiyon, anjina, supraventriküler taşikardi gibi kardiyovasküler hastalıklar ve migren gibi non-kardiyak hastalıklarda kullanılabilen bir kalsiyum kanal antagonistidir.<sup>1</sup> Yukarıda sözü edilen geniş kullanım alanı, son yıllarda verapamil intoksikasyonu sayısında artışa neden olmaktadır. Bu çalışmada, verapamilin yavaş salınan tabletlerinden yüksek doz alan bir olgu

sunularak, verapamilin toksisitesi ve tedavisi gözden geçirildi.

### Olgu Sunumu

Kırk dokuz yaşında kadın hasta, yavaş salınan verapamil 240 mg (İsoptin SR 240 mg tablet, Knoll) tablettten, suisit amacıyla 25 tane (6000 mg) aldıktan 6 saat sonra başlayan bulantı, kusma, uykuya meyil nedeniyle ilacı alışıının 14. saatinde hastanemize kabul edildi. Hastanın yaklaşık 10 yıldır mevcut olan hipertansiyonu dışında özgeçmişinde özellik yoktu ve verapamil 240 mg tablettten kullanmaktaydı. Hastaneye kabul edildiğinde, genel durumu orta, bilinci letarjikti. Direkt ve indirekt ışık refleksleri: +/- olan hastanın pupilleri izokorik, kan basıncı 80/40 mmHg, nabız 50/dk., solunum sayısı 32/dk. idi. Dinlemekle

Geliş Tarihi/Received: 02.07.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 08.02.2005

Bu çalışma, 18 Mayıs 2003'te Türk Toksikoloji Derneği Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. İclal ÖZDEMİR KOL  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, 58140, SİVAS  
iclal@cumhuriyet.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25

749

kalp sesleri bradikardik, ek ses ve üfürüm yoktu. Akciğer bazallerinde yaygın ince ralleri vardı. Hastaya nazogastrik sonda takılarak gastrik lavaj yapıldı, aktif kömür (Charflo Sorbitol 50 gr, SSM) (50 gr, 4 x 1) uygulandı. Kalsiyum (Calcium Picken, Adeka) ve dopamin (Dopmin ampül, Drogosan) infüzyonuna (4-8 µg/kg) başlanılarak yoğun bakım ünitesine yatırıldı (Tablo). Elektrokardiyogramda: Sol aks deviasyonu, sağ dal bloğu ve atriyoventriküler nodal blok, ardından idiyoventriküler ritm gözlenmesi nedeniyle geçici pacemaker takıldı. Pacemaker, nabız 50/dk.nın altına düştüğünde aktive olacak şekilde ayarlandı. Kan gazında PH: 7.36, PO<sub>2</sub>: 64 mmHg, PCO<sub>2</sub>: 27 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 15.3 mmol/L, BE: -8,8 mmol/L idi. Kan biyokimyasında; glukoz: 268 mg/dL, BUN: 24 mgr/dL, kreatinin: 2.4 mgr/dL, iyonize kalsiyum: 0.87 mmol/L olarak ölçüldü. Postero-anterior akciğer grafisinde pulmoner ödem ve pleural efüzyon görünümü vardı. Swan-ganz kateteri takıldı ve pulmoner arter kapiller wedge basıncı 11 mmHg olarak ölçüldü. Pulmoner ödem için mannitol %20 (4 x 100 cc) ve furosemid (Desal 20 mg ampül, Biofarma) (3 x 20 mg) ile diüretik tedavi uygulandı. Hiperglisemi için 4 x 1 kan şekeri profiline göre 200 mg/dL'nin üzerindeki her 20 mg'lık artış için 1 IU subkutan insülin (Humulin R 100 IU/mL) tedavisi başlandı. Tekrarlayan ölçümlerde K<sup>+</sup>: 2.66 mmol/L olarak ölçüldü ve potasyum (Potasyum klorür %7.5 10 mL, Biosel) ile (6 gr/24 saat) replasman tedavisi uygulandı. Aralıklı olarak nabızın 50/dk.nın altına indiği ve ventriküler ektopik atımların gözlendiği aritmik dönemleri oldu. Bradikardik ritm yatışının ilk 3 günü gözlenirken, aritmileri 7. güne kadar devam etti. Yatışının ilk 2 günü dopamin infüzyonu ile tansiyon 90/60 mmHg civarında tutuldu, 3. gün kan basıncı, inotropik destek olmadan normotansif seyretti. Ancak yatışının 4. gününde kan basıncı 200/100 mmHg'ya çıktı ve 12 saat süresince nitrogliserin (Perlinganit, Adeka) (600-6000 µg/saat) infüzyonu başlandı. Günlük EKG ile ritm takibi, akciğer grafisi ile akciğer ödemi takibi yapıldı. Yatışının ilk 5 gününde açlık kan şekeri 140 mg/dL ile 370 mg/dL arasında seyrettikten sonra yatışının 6. gününden sonra normoglisemik ve normotansif duruma

döndü. Hipokalsemisi oldukça replasman yapıldı (Tablo). Aktif kömür tedavisi 3 güne (4 x 50 gr) tamamlandı. Hastanın 4. gün oral alımına izin verildi, 5. gün gayta çıkardı. Yatışının 11. günü pacemaker çıkarıldı. Hastanın kliniğinin ve laboratuvar bulgularının tamamen düzelmesi üzerine psikiyatri konsültasyonu sonrası yatışının 14. gününde şifa ile taburcu edildi.

### Tartışma

Kardiyovasküler ajanlar ile intoksikasyonlarda en büyük grubu kalsiyum kanal antagonistleri oluşturmaktadır.<sup>2</sup> Verapamil için ortalama non-toksik doz 320 mg iken, toksik doz 3200 mg'dır.<sup>3</sup> Bu olgu, toplam 6000 mg verapamilin yavaş salınımlı preparatını almıştır. Yavaş salınımlı formüllerin, hızlı salınımlı formüllerden farkı, emiliminin yavaş ve etkisinin uzun süreli olmasıdır.<sup>4</sup> Çoğu olguda tam iyileşme olmasına karşın, birçok ölüm raporu bildirilmiştir.<sup>5-8</sup> Verapamil intoksikasyonunda; kardiyovasküler, gastrointestinal, santral sinir sistemi ve metabolik etkiler görülebilmektedir. Santral sinir sistemi bulguları; uykuya meyil, konfüzyon, halüsinasyonlar, nadiren de nöbet şeklindedir. Koma, genellikle kardiyovasküler kollapsa sekonder gelişir.<sup>9</sup> Bizim olgumuzun da hastaneye kabulünde bilinci letarjikti. Gastrointestinal bulgular, bulantı ve kusmadır.<sup>9</sup> Bizim olgumuzda da bulantı ve kusma görüldü. Hipotansiyon, başta

**Tablo.** Kalsiyum replasman miktarları.

Gün	Ölçülen en düşük kalsiyum değeri (mmol/L)	Uygulanan %10'luk kalsiyum glukonat miktarı (ampul)
1	0.54	8
2	0.71	5
3	0.52	6
4	0.57	12
5	0.61	15
6	0.69	3
7	0.80	6
8	0.70	4
9	0.60	6
10	0.77	3
<b>Toplam</b>		<b>68</b>

olmak üzere, kardiyak durum bozukluğu sıklıkla görülür. Nedeni, vazodilatasyon ve azalmış kardiyak kontraktilitedir. Bradikardi, atriyoventriküler nodal bloklar ve asistoli gözlenebilen diğer semptomlardır.<sup>10</sup> Bizim olgumuzda hipotansiyon, bradikardi, atri-yoventriküler nodal blok ve ara sıra ventriküler ektopik atımlar görüldü. Metabolik etkileri; hipokalsemi, azalmış insülin salınımına bağlı sekonder hiperglisemi, azalmış doku perfüzyonuna bağlı laktik asidoz, hiperpotasemi ve buna sekonder gelişen metabolik asidoz ile oligürik böbrek yetmezliğidir.<sup>10</sup> Bizim olgumuzda da hipokalsemi, hiperglisemi, kreatinin bozukluğu ve kompanze metabolik asidoz görüldü. Beklenen hiperpotaseminin aksine, insülin, mannitol ve furosemid tedavileri uyguladığımızdan dolayı hipopotasemi gözlemlendi. Verapamil intoksikasyonuna sekonder non-kardiyojenik pulmoner ödem görülen olgular da bildirilmiştir.<sup>11,12</sup> Bizim olgumuzda da pulmoner ödem ve pleural efüzyon görüldü. Verapamil intoksikasyonunun yoğun bakım ünitesinde takip edilerek rutin olarak pacemaker ve swan-ganz kateterizasyonu takılması da önerilmektedir.<sup>13</sup> Biz de, olgumuzu yoğun bakım ünitesine yatırarak pacemaker ve swan-ganz kateteri ile takip ettik.

Verapamil toksisitesinin tedavisinde 3 temel amaç vardır. Destekleyici bakımın sağlanması, ilaç emiliminin azaltılması, kardiyotonik ajanlar kullanılarak kardiyak fonksiyonların artırılmasıdır.<sup>4</sup> Akut intoksikasyonun tedavisinde, gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması ilk basamaktır. Gastrik lavaj yapılmadan aktif kömür uygulanması etkin olmayabilir.<sup>14</sup> Yavaş salımlı formüllerin alınımında, geç dönemde de olsa emilmemiş ilaç parçacıklarının uzaklaştırılması için tam bir gastrik lavaj ve tekrarlayan aktif kömür uygulamaları önemlidir. Bu nedenle bizim olgumuzun hastaneye kabulü ilacın alınımının 14. saatinde olmasına rağmen gastrik lavaj ve tekrarlayan aktif kömür tedavisi uygulandı. Tedavinin devamında, intravenöz sıvı verilmesi, kalsiyum infüzyonu gibi destekleyici bakımın sağlanması ve vazokonstriktör ajanların kullanılması, glukagon infüzyonu ya da pacemaker

ile kardiyak fonksiyonların düzeltilmesi önerilmektedir.<sup>6,7</sup> Bizim olgumuza sıvı ve kalsiyum replasmanı, akciğer ödemi için mannitol ve furosemid, hiperglisemi için insülin tedavisi uygulandı. Kardiyak fonksiyonların düzeltilmesi için dopamin infüzyonu ve pacemaker uygulandı. Spesifik tedavi olarak; 4 aminopiridin ve Bay K 8644 için in vivo deneysel araştırmalar yapılmaktadır.<sup>15,16</sup>

Sonuç olarak; yavaş salımlı verapamilin aşırı dozunun alımı, kardiyovasküler sistem üzerine önemli depresan etkileri olan bir intoksikasyona neden olur. Verapamil, yoğun olarak üst gastrointestinal sistemden absorbe olduğu için toksisiteyi önlemekte erken gastrik dekontaminasyon ve aktif kömür tedavisi önemlidir. Verapamilin yavaş salımlı tabletleri ile intoksikasyonlarda geç dönemde ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabileceğinden daha uzun takip ile olası tehlikelerin önlenmesi sağlanmalıdır. Sıvı ve kalsiyum tedavisinin yanı sıra inotropik ajanlarla ve pacemaker ile kardiyak fonksiyonlar düzeltilmeye çalışılmalıdır. Verapamil intoksikasyonunun ciddi ve ölümcül klinik tablo göstermesinden dolayı, mutlaka yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi gereklidir.

#### KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Antiaritmik ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 4. Baskı. Ankara: Hacettepe Taş Yayınları; 1990. p.1115.
2. Yuan TH, Kerns WP 2<sup>nd</sup>, Tomaszewski CA, Ford MD, Kline JA. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1999;37:463-74.
3. Ramoska EA, Spiller HA, Winter M, Borys D. A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses: Toxicity and treatment. Ann Emerg Med 1993;22:196-200.
4. Barrow PM, Houston PL, Wong DT. Overdose of sustained-release verapamil. Br J Anaesth 1994;72:361-5.
5. Crump BJ, Holt DW, Vale JA. Lack of response to intravenous calcium in severe verapamil poisoning. Lancet 1982;2:939-40.
6. Horowitz BZ, Rhee KJ. Massive verapamil ingestion: A report of two cases and review of the literature. Am J Emerg Med 1989;7:624-31.
7. MacDonald D, Alguire PC. Case report: Fatal overdose

- with sustained-release verapamil. *Am J Med Sci* 1992;303:115-7.
8. Beyaztaş Yücel F, Aslan SM, Aslan BD. Olgu sunumu: Kalsiyum kanal blokerlerinin trombosit fonksiyonuna etkisi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2001;21:121-3.
  9. McMillan R. Management of acute severe verapamil intoxication. *J Emerg Med* 1988;6:193-6.
  10. Quezado Z, Lippmann M, Wertheimer J. Severe cardiac, respiratory and metabolic complications of massive verapamil overdose. *Crit Care Med* 1991;19:436-8.
  11. Sami Karti S, Ulusoy H, Yandi M, Gunduz A, Kosucu M, Erol K, Ratip S. Non-cardiogenic pulmonary oedema in the course of verapamil intoxication. *Emerg Med J* 2002;19:458-9.
  12. Brass BJ, Winchester-Penny S, Lipper BL. Massive verapamil overdose complicated by noncardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med* 1996;14:459-61.
  13. Hofer CA, Smith JK, Tenholder MF. Verapamil intoxication: A literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. *Am J Med* 1993;95:431-8.
  14. Tenenbien M. Whole bowel irrigation as a gastrointestinal decontamination procedure after acute poisoning. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3:77-84.
  15. Agoston S, Maestrone S, van Hezik EJ, Ket JM, Houwertjes MC, Uges DR. Effective treatment of verapamil intoxication with 4-aminopyridine in the cat. *J Clin Invest* 1984;73:1291-6.
  16. Gay R, Algeo S, Lee R, Olajos M, Morkin E, Goldman S. Treatment of verapamil toxicity in intact dogs. *J Clin Invest* 1986;77:1805-11.