



Verapamil Poisoning, the Importance of Intravenous Lipid Therapy: Case Report

Verapamil Zehirlenmesi, İntravenöz Lipid Tedavisinin Önemi: Olgu Sunumu

Emine Akıncı, Ramazan Köylü

Clinic of Emergency, Konya Training and Research Hospital, Konya, Turkey

ABSTRACT

In recent years, intravenous lipid emulsions (ILE) have been used as an effective antidote to lipophilic drug poisonings, especially to local anaesthetic drug intoxication. Massive intentional verapamil overdose is a toxic ingestion that can cause multiorgan failure and currently has no known antidote, which can lead to fatal poisoning. Treatments for calcium channel blocker (CCB) intoxications include decontamination, fluid replacement, vasopressors and glucagon. Here, we present a patient who showed continued hypotension despite aggressive treatment but was successfully resuscitated following intravenous lipid support.

Keywords: Verapamil, intra-venous lipid therapy, intoxication

Received: 17.02.2012 **Accepted:** 09.04.2012

ÖZET

İntravenöz lipid emülsiyon (İLE) tedavisi son yıllarda başta lokal anestezi ilaç toksisitesi olmak üzere lipofilik olan ilaç zehirlenmelerinde etkin bir antidot olarak kullanılmaktadır. Aşırı doz verapamil alımı, multi organ yetmezliğine yol açabilecek ve kanıtlanmış antidot tedavisi olmayan, ölümcül olabilen zehirlenmelere yol açabilir. Kalsiyum kanal blokörlerine (KKB) bağlı zehirlenmelerin tedavisinde dekontaminasyon, sıvı replasmanı, vasopressör ajanlar, glukagon yer almaktadır. Biz agresif tedaviye rağmen hipotansiyonları devam eden intravenöz lipid desteği sonucu başarı ile resüsite ettiğimiz hastamızı sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Verapamil, intravenöz lipid tedavisi, zehirlenme

Geliş Tarihi: 17.02.2012 **Kabul Tarihi:** 09.04.2012

Giriş

İntravenöz lipid emülsiyon (İLE) tedavisi son yıllarda başta lokal anestezi ilaç zehirlenmeleri olmak üzere lipofilik olan ilaç zehirlenmelerinde etkin bir antidot olarak kullanılmaktadır (1). Aşırı doz verapamil alımı çoklu organ yetmezliğine yol açabilecek ve kanıtlanmış antidot tedavisi olmayan, ölümcül olabilen zehirlenmelere yol açabilir. Kalsiyum kanal blokörlerine (KKB) bağlı zehirlenmelerin tedavisinde dekontaminasyon, sıvı replasmanı, vasopressör ajanlar, glukagon yer almaktadır (2). Biz maksimum tedaviye rağmen hipotansiyonları devam eden intravenöz lipid desteği sonucu başarı ile resüsite ettiğimiz hastamızı sunuyoruz.

Olgu Sunumu

On dokuz yaşında kadın hasta acil servise 2.4 gr verapamil+40 mg Trandolapril (Tarka forte, 240 mg verapamil, 4 mg trandolapril) alımı nedeniyle yakınları tarafından Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servise getirildi. Yaklaşık 2 saat önce ilaçları aldığı ve kusmasının olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durum iyi, şuurlu, açık oryante koopere, GKS:15, TA: 120/80 mmHg, Nabız: 85/dk, olup sistemik muayenesinde patoloji saptanmadı. Hastaya nazogastrik sonda takılıp 3000 cc normal salin (NS) ile mide yıkaması yapıldı. 1 gr/kg'dan aktif kömür verilen hasta yoğun bakıma yatırıldı ve 250 cc/saat NS infüzyonu başlandı. Hastanın ilk kan gazında pH: 7,36 PCO₂:38 mmHg pO₂: 80 mmHg HCO₃⁻: 20.3 mmol/L laktat: 1.3 mmol/L Glukoz: 220 mg/dL İyonize kalsiyum: 0,96 mmol/L olarak ölçüldü. Hastanın tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri gelişinde normal sınırlar içerisindeydi. Elektrokardiyografisinde hız 103/dk olup normal sinüs ritmindeydi. Takiplerinde iyonize kalsiyumu 0,5 mmol/L düşmesi üzerine hastaya iyonize kalsiyum 1,5 mmol/L olana kadar intravenöz kalsiyum klor infüzyonu verildi. Kan şekerleri 256 mg/dL'nin üzerinde seyretmesi üzerine 48 kilo olan hastaya 4 Ü/s insülin infüzyonu başlandı. 8 saat boyunca infüzyon devam etti. Eş zamanlı hastaya santral katater takılarak 3 saatlik hemoperfüzyon uygulandı. Yatışından yaklaşık dört saat sonra hastanın tansiyonları düşmesi üzerine hastaya önce 10 µgr/kg/dk'dan dopamin başlandı. Hipotansiyon devam etmesi üzerine 20, ardından 30 µgr/kg/dk'a ç-



Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Dr. Emine Akıncı, Şenlik Mahallesi, Baldıran Sokak, 40/18 Keçiören 06310 Ankara, Turkey
Phone: +90 312 595 38 03 E-mail: emineakinci@yahoo.com

©Copyright 2013 by Emergency Physicians Association of Turkey - Available online at www.jaemcr.com
©Telif Hakkı 2013 Acil Tıp Uzmanları Derneği - Makale metnine www.jaemcr.com web sayfasından ulaşılabilir.

karıldı. Glukagon 1 mg subkutan yapıldı. Dört saat sonra aynı dozda dopamin giden hastanın hipotansiyonları devam etmesi üzerine 1,5 cc/kg'dan %20 lipid solüsyonu (soya yağı+orta zincirli trigliserid) 10 dakikada gönderildikten sonra 0,5 cc/kg/saat'ten infüzyona devam edildi. 2 saat sonra hastanın sistolik tansiyonları 110 mm/hg ölçüldü ve dopamin desteği 5 µgr/kg/dk azaltılarak 25 µgr/kg/dakikaya düşürüldü. Takiplerinde sistolik tansiyonları aynı seviyede devam eden hastanın dopamin infüzyonu 5 µgr/kg/dk azaltılarak 6 saatte durduruldu. Hastaya 48 saat 0,5 cc/kg/saat'ten lipid infüzyona devam edildi ve hastanın pozitif inotrop ilaç desteğine ve hemoperfüzyona ihtiyacı olmadı. Lipid infüzyonu kesildi.

Takiplerinde hipotansiyon gelişmedi. Genel durumu ve vitalleri stabil seyreden hasta psikiyatri ile konsülte edilerek hasta yatışının 4. gününde sekelsiz taburcu edildi.

Tartışma

Verapamil zehirlenmeleri çok sık görülmesine de sıklıkla ölümcül seyredebilir. Bilinen antidotu yoktur. Verapamil aşırı doz alımlarında tedavi gastrointestinal dekontaminasyon, ideal kan basıncını sürdürülebilmek için inotropik ilaçlar içeren yoğun destek tedavisi içerir (3, 4). Ek olarak, intravenöz kalsiyum infüzyonu, glukagon, Hiperinsulinemik euglycemia (HİE) tedavisi, hemodiafiltrasyon, İLE diğer uygulanabilecek tedavilerdir.

Intravenöz kalsiyum infüzyonu, verapamille bağlı oluşacak intrasellüler hipokalsemiyi önlemek ve tedavi etmek için kullanılmaktadır. Kalsiyum sıklıkla KKB'lerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisini azaltmak için kullanılmakta ancak yararı tam olarak bilinmemektedir, hatta toksik olabileceği söylenmektedir (5).

Tarka forte® tablet, 240 mg verapamil, 4 mg trandolapril içermektedir. Trandolapril: %80 oranında proteinlere bağlanırken metaboliti olan trandolaprilat: %65-94, verapamil: ise %94 oranında bağlanır. Her iki ilaç da karaciğerden metabolize olurken verapamilin %70'i trandolaprilin ise sadece %33'ü böbreklerden atılır. Verapamil yüksek oranda proteinlere bağlandığı ve dağılım hacmi dar olduğu için hemoperfüzyonun etkinliği yok denecek kadar azdır ancak literatürde yoğun medikal tedaviye dirençli, ciddi zehirlenmelerde; kardiopulmoner bypass, plasma exchange ve devamlı renal replasman tedavileri (continuous renal replacement techniques with hemodiafiltration) yapıldığı vakalar mevcuttur (6, 7).

Uygulanan diğer bir tedavi Hiperinsulinemik euglycemia (HİE)'dir. HİE tedavisi ve glukagon uygulanması kardiyak inotropiyi ve glukoz kullanımını düzelttiği için önerilmektedir (8). Patel'in bildirdiği verapamil (5,8 gr) and Kaptopril (1,5 g) alan vakada 24 saat boyunca HİE tedavisi vermişler ve hastanın stabilizasyonunu sağlamada HİE tek başına yeterli olduğunu rapor etmişlerdir (9). Biz hastamızın ilaç alımından yaklaşık 2 saat sonra HİE tedavisi başladık ve infüzyona devam ettik ancak hastamızın hipotansiyonunu devam etti. Ayrıca HİE tedavisinden sonra intravenöz lipid solüsyonu başladık. Montiel, yavaş salınımlı 3,6 gr diltiazem intoksikasyonunda lipid solüsyonu ve HİE ile hastanın pace ve vasopressör ihtiyacının ortadan kalktığını bildirmiştir (10). Ancak lipid solüsyonlarının optimal dozu, zaman-

lama, tedavisi süresi belirsizdir. Literatürde genelde olgu sunumları ve hayvan deneyleri mevcuttur. Verapamil zehirlenmelerinde lipid infüzyonunun yapıldığı hayvan çalışmalarında tek doz bolus lipid verilirken, olgu sunumlarında ise yükleme dozunun ardından de-ğişen sürelerde infüzyon yapılmıştır (11-13). İlk kez, Young, insanda verapamil zehirlenmesinde lipid vererek başarı ile resüsite ettiği olguyu yayınlamıştır (14). Standart resüsitasyon tedavisine dirençli hipotansif şok olan hastalarında 48 saat İLE uygulayarak hastalarını başarı ile tedavi etmişlerdir. Liang'ın bildirdiği olguda ise 3 günlük lipid tedavisi uygulamışlardır (2). Biz %20 1,5 cc/kg bolus ardından 0,5 cc/kg/saat 48 saat infüzyon verdik. İnfüzyon boyunca hastanın pozitif inotrop ihtiyacı tedrici olarak azaldı ve 6. saatte kesildi. Literatürde lokal anestezipler dışında en sık KKB'leri, beta blokör ilaçlar, trisiklik anti depresanlar ve bazı psikotrop ilaç zehirlenmelerinde lipid kullanımı bildirilmiştir (15, 16). Bu ilaçlarda lokal anesteziplerle benzer şekilde sodyum kanal blokasyonu yaparlar ve oldukça lipofiliktirler. Lipidlerin bu ilaçlar üzerindeki muhtemel etkisi hedef dokudaki aktif ilaç miktarını düşürerek sistemik toksisiteyi azaltılmasıdır (17). Lipidler sadece sistemik toksisite değil ilaç düzeyini de azaltabilirler. French ve ark.'larının (18) bildirdiği olguda lipid uygulamasının lipid uygulamasının ardından verapamil düzeyinde hafif bir azalma bildirilmişlerdir.

Lipofilik ilaç zehirlenmelerinde lipid infüzyonu, standart stabilizasyon ve resüsitasyon protokolleri başarısız olduğunda standart tedavi rejimlerinde yer almasa da göz önünde bulundurulmalıdır. Doz önerileri değişkendir. Amerika Rejyonel anestezi Birliği (ASRA) lokal anestezi toksisitesinde ilk bolus dozu 1,5 mL/kg önermektedir. 10 mL/kg'ın üzerine çıkılmamalıdır. Bolus süresi 15-30 dakikada yapılabilir. Ardından 0,25 mL/kg/saat infüzyon önermektedirler. KKB'leri için benzer şekilde ilk bolus dozu 1,5 mL/kg, ardından 0,25-0,5 mL/kg/saat infüzyon önerilmektedir (19). Biz de hastamızda bu tedavi dozunu uyguladık.

Lipid infüzyonu yoğun bakımlarda kritik hastalarda rutin kullanılmaktadır. Çoğunlukla güvenlidir. Uzun dönem kullanımda karaciğer fonksiyonlarını bozabilir. Hayvan çalışmalarında tek başına lipid infüzyonu ile karşılaştırıldığında adrenalini artıran yüksek doz lipid infüzyonunu alan farelerde laktat konsantrasyonunu artırdığı, metabolik asidozu kötüleştirdiği gösterilmiştir. Nadir de olsa alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Sonuç

Kalsiyum kanal blokörlerine gibi lipofilik ilaç zehirlenmelerinde intravenöz lipid infüzyonu giderek daha fazla kabul görmektedir. Bildirilen olguların çoğu standart protokolleri cevap vermeyen hemodinamik açıdan instabil hastaların resüsitasyonunda kullanılmış olsa da özellikle verapamil zehirlenmesinde sadece geç dönemde değil intoksikasyonun başlangıç tedavisinde de göz önüne alınması düşünülmelidir.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions

Concept - E.A.; Design - E.A.; Supervision - E.A., R.K.; Funding - E.A.; Materials - E.A.; Data Collection and/or Processing - E.A., R.K.; Analysis and/or Interpretation - E.A.; Literature Review - E.A.; Writer - E.A.; Critical Review - E.A.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları

Fikir - E.A.; Tasarım - E.A.; Denetleme - E.A., R.K.; Kaynaklar - E.A.; Malzemeler - E.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - E.A., R.K.; Analiz ve/veya yorum - E.A.; Literatür taraması - E.A.; Yazıyı yazan - E.A.; Eleştirel inceleme - E.A.

Kaynaklar

- Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010; 18: 51. [\[CrossRef\]](#)
- Liang CW, Diamond SJ, Hagg DS. Lipid rescue of massive verapamil overdose: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 399. [\[CrossRef\]](#)
- Newton CR, Delgado JH, Gomez HF. Calcium and beta receptor antagonist overdose: a review and update of pharmacological principles and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 19-25. [\[CrossRef\]](#)
- Zimmerman JL. Poisonings and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med* 2003; 31: 2794-801. [\[CrossRef\]](#)
- Sim MT, Stevenson FT. A fatal case of iatrogenic hypercalcemia after calcium channel blocker overdose. *J Med Toxicol* 2008; 4: 25-9. [\[CrossRef\]](#)
- Ezidiegwu C, Spektor Z, Nasr MR, Kelly KC, Rosales LG. A case report on the role of plasma exchange in the management of a massive amlodipine besylate intoxication. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 180-4. [\[CrossRef\]](#)
- Pfaender M, Casetti PG, Azzolini M, Baldi ML, Valli A. Successful treatment of a massive atenolol and nifedipine overdose with CVWHDF. *Minerva Anestesiol* 2008; 74: 97-100.
- Greene SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2019-24. [\[CrossRef\]](#)
- Patel NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: case report. *Am J Crit Care* 2007; 16: 518-9.
- Montiel V, Gougnard T, Hantson P. Diltiazem poisoning treated with hyperinsulinemic euglycemia therapy and intravenous lipid emulsion. *Eur J Emerg Med* 2011; 18: 121-3. [\[CrossRef\]](#)
- Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 134-9. [\[CrossRef\]](#)
- Perez E, Bania TC, Medlej K, Chu J. Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 1284-9. [\[CrossRef\]](#)
- Bania TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn IH. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 105-11. [\[CrossRef\]](#)
- Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009; 80: 591-3. [\[CrossRef\]](#)
- Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 1-27. [\[CrossRef\]](#)
- Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 815-24. [\[CrossRef\]](#)
- Leskiw U, Weinberg GL. Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 667-71. [\[CrossRef\]](#)
- French D, Armenian P, Ruan W, Wong A, Drasner K, Olson KR, et al. Serum verapamil concentrations before and after Intralipid® therapy during treatment of an overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 340-4. [\[CrossRef\]](#)
- Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 188-93. [\[CrossRef\]](#)