

# Ölümlü Sonuçlanan Akut Propafenon Toksisitesi

## *Lethal toxicity of propafenone in a case of suicidal attempt*

Türkiye Acil Tıp Dergisi - *Turk J Emerg Med* 2007;7(3):132-135

Mehmet ÜSTÜNDAĞ, Murat ORAK, Cahfer GÜLOĞLU, Ayhan ÖZHASENEKLER, Hasan Mansur DURGUN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp Anabilim Dalı, Diyarbakır

### ÖZET

Propafenon, supraventriküler ve ventriküler taşiaritmi tedavisinde kullanılan etkinliği kanıtlanmış sınıf IC anti aritmik bir ilaçtır ve son yıllarda klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Sınıf IC anti aritmik ajan olmasına rağmen tedavi dozunda önemli proaritmik etkileri gözlemlenebilir. Yüksek dozlara bağlı ölümlü de kapsayan toksik etkileri literatürlerde sporadik olarak bildirilmiştir. Ölüm olayı genellikle nabızsız elektriksel aktivite veya asistoliyi içeren kardiyak durum anormallikleriyle ilişkilidir. Spesifik tedavisinin olmaması ve resüsitasyon tekniklerinin sınırlı düzeyde olmasına rağmen erken tanı ve primer detoksifikasyon gereklidir. Biz bu çalışmada intihar amaçlı 7500 mg propafenon alan ve mortal seyreden bir olguyu, literatür ışığı altında irdelemeyi amaçladık.

**Anahtar sözcükler:** Intoksikasyon; propafenon/aşırı alım/mortalite.

### SUMMARY

Propafenone is a well-established IC class antiarrhythmic drug widely used in the treatment of a variety of supraventricular and ventricular tachyarrhythmias. Propafenone has been widely used in clinical practice in recent years. As a class IC antiarrhythmic agent it may show a significant proarrhythmogenic effect even at therapeutic doses. Toxic effects of high doses including fatal outcome have been sporadically described in the literature. Fatal course is usually associated with cardiac conduction abnormalities with progression to asystole or electromechanical dissociation. Since a specific treatment is not available and resuscitation techniques may be of limited value, early diagnosis and primary detoxication are essential. In this study, we present one case of suicidal attempt acute toxicity 7500 mg of propafenone that proceeded mortal and review the literature on this subject.

**Key words:** Intoxication; propafenone/overdose/mortality.

### İletişim (Correspondence)

**Dr. Mehmet ÜSTÜNDAĞ**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır, Turkey.  
Tel: +90 - 412 - 248 80 01 / 4818  
e-posta (e-mail): drmustundag@mynet.com

## Giriş

Propafenon, lokal anestetik özellikleri ve minör B-adrenerjik inhibitör aktivitesi ile grup IC antiaritmik bir ilaçtır.<sup>[1,2]</sup> Sıklıkla ventriküler aritmilerde, sık aralıklı supraventriküler ekstrasistolde ve Wolf-Parkinson-White sendromunda kullanılır.<sup>[1,3,4]</sup>

Propafenon, başlangıçta gastrointestinal sistemden absorbe edilir ve karaciğerde metabolize olur. Biyoyararlanımı ve plazma konsantrasyonu hastalar arasında farklılık gösterir. Bu farklılık, genetik olarak sitokrom P-450 2D6 aktivite düzeyleri ile belirlenmiştir ki bu yüksek veya düşük olabilir. Bu nedenle, propafenonun biyolojik olarak yarı ömrü; 5-6 saat ile 17 saat arasında değişebilir.<sup>[3,5]</sup> Yüksek dozlara bağlı ölümü de kapsayan toksik etkileri literatürlerde sporadik olarak bildirilmiştir. Ölüm olayı genellikle nabızsız elektriksel aktivite veya asistoliyi içeren kardiyak durum anormallikleriyle ilişkilidir. Spesifik tedavisinin olmaması ve resüsitasyon tekniklerinin sınırlı düzeyde olması nedeniyle erken tanı ve primer detoksifikasyon gereklidir.<sup>[6]</sup>

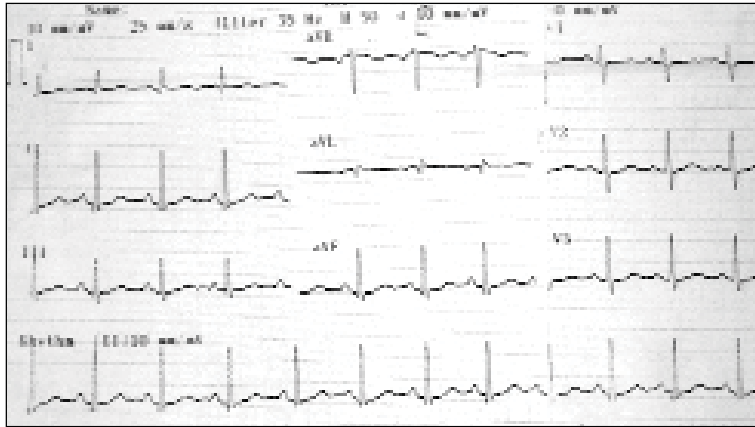
Bu yazıda, toplam 7500 mg propafenon alan ve tedavilere yanıt vermeyip hayatını kaybeden olgu, literatür bilgileri ışığında tartışıldı.

## Olgu Sunumu

Fakültemizin acil servisine, devlet hastanesi tarafından sevk edilen kadın hastanın öyküsü alındı: On dokuz yaşındaki kadın hasta sabah saatlerinde odasında, şuuru kapalı ve nöbet geçirirken bulunduğu; hastanın yanında boş propafenon ilaç kutularının olduğu ve ailesinin bildirdiğine göre propafenon 150 mg tabletten 30 adet, propafenon 300 mg tabletten 10 adet aldığı (alış saati bilinmiyor); devlet hastanesine götürülen hastanın burada mide lavajı yapıp periferik damar yolunun açıldığı öğrenildi.

Hasta, acil servise getirildiğinde hava yolu açık ve spontan solunumu vardı. Ancak, hastanın solunumunun düzensiz ve yüzeysel olması nedeniyleambu maske ile solutulmaya başlandı. Periferik nabızlar ve tansiyon arteriyel alınamıyordu. Monitörde kardiyak ritim düzenli ve 105 atım/dakika idi. Jeneralize tonik-klonik nöbet geçiriyordu. Başında travma bulguları yoktu ve dili ısırılmamıştı. Şuuru konfü, pupiller izokorik ve ışık reaksiyonu zayıflamıştı.

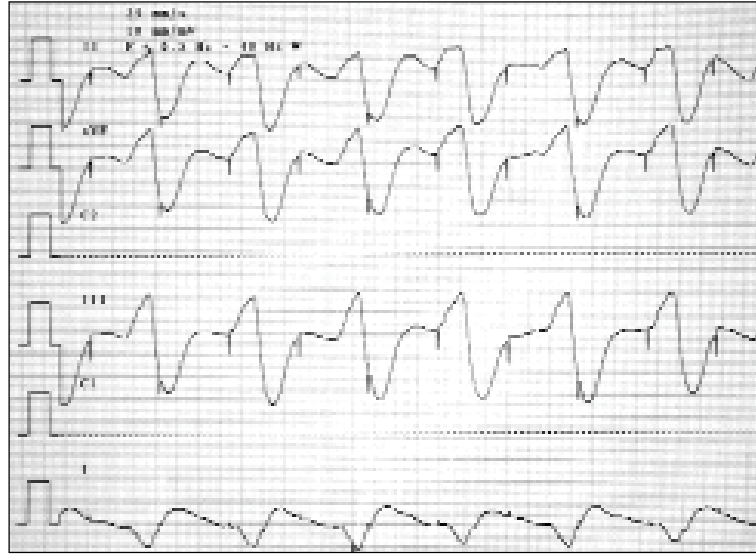
Hasta ilk geldiğinde EKG'sinde sinüs taşikardisi vardı (Şekil 1). Daha sonra propafenonun etkilerine bağlı olarak QRS genişledi, p dalgaları düzleşti ve hastada geniş QRS'li taşikardi-



Şekil 1. Hastanın ilk geliş EKG'si. Sinüs taşikardisi.



Şekil 2. Nabızsız elektriksel aktivite.



Şekil 3. Pacemaker takıldıktan sonra.

di meydana geldi (Şekil 2). Solunumu yüzeysel olan hasta entübe edildi ve mekanik ventilatöre bağlandı. Bu esnada hastada kardiyak arrest gelişti ve hemen kardiyopulmoner resüsitasyon eşliğinde geçici *pacemaker* takıldı (Şekil 3). *Pacemaker* vuruları eşliğinde kardiyak atımları dönen hasta 6 kez, ortalama 10-15 saniye süren jeneralize tonik-klonik nöbet geçirdi. Farmakolojik tedavi olarak volüm yüklenmesi, dopamin, atropin, sodyum bikarbonat ve diazepam uygulandı. Nazogastrik tüpten aktif kömür verildi. Takipler esnasında *pacemaker* vurularına rağmen, hastada miyokardiyal elektriksel aktivite giderek azaldı ve asistoli ile kendini gösteren kardiyak arrest gelişti. 45 dakika süren kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt alınmadı, acil servise başvurusunun ikinci saatinde olgu hayatını kaybetti.

Laboratuvar değerlerinde; glikoz, LDH, CK, CK-MB, üre, kreatinin, ALT, AST, ALP, bilirubin, total protein, albümin ve serum elektrolitleri normaldi. Tam kan sayımı normaldi.

Kan gazında; respiratuvar-metabolik asidoz, hiperkapni, hipoksemi ve baz açığı mevcuttu (PCO<sub>2</sub>: 65 mmHg, PO<sub>2</sub>: 70 mmHg, SO<sub>2</sub>: 85 mmHg, PH: 7.13, HCO<sub>3</sub>: 15.8, laktat: 75 mg/dl, BE: -7.9).

### Tartışma

Propafenon yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyonlu hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılan sınıf IC anti aritmik bir ajandır. Bu ajanlar miyozitlerdeki voltaj bağımlı sodyum kanallarından geçerken yavaş sodyum alımı ile etki gösterirler ve oldukça potent sodyum kanal blokajı yaparlar.<sup>[7]</sup> Sınıf IC anti aritmikler belirgin toksiktir ve diğer birçok zehirlenmeden daha da yüksek ölüm oranına sahiptir.<sup>[8,9]</sup>

Literatürde Stancak ve ark.<sup>[10]</sup> intihar amaçlı 4500 mg propafenon alan 28 yaşında erkek hasta bildirmişler. Maxeiner ve ark.<sup>[11]</sup> da 6000 mg propafenon alan 20 yaşında bir kadın hasta bildirmişlerdir. Bizim olgumuz 19 yaşında kadın hasta, 7500 mg propafenon almıştı.

Propafenon alımından 3.5 saat sonra kardiyak etkilerin pik yaptığı ve 9 saatten az sürede majör kardiyak etkilerin başladığı bilinmektedir.<sup>[10]</sup> Maxeiner ve ark.<sup>[11]</sup> bildirdiği olguda propafenon alımından 4-6 saat sonra ölüm gerçekleşmiştir. Olgumuz ailesi tarafından odasında şuuru bulanık ve nöbet geçirirken bulunmuştu. İlaç alışı zamanı bilinmiyordu ve gelişinin ikinci saatinde hayatını kaybetti. Mevcut klinik bulguların ve bize gelişinden kısa bir süre sonra hayatını kaybetmesinden dolayı, olasılıkla hastanın 4-6 saat önce ilaç almış olduğunu tahmin ediyoruz.

Propafenonun yüksek doz alımlarında temel klinik bulgular koma, hipotansiyon, asidoz, jeneralize tonik-klonik nöbet geçirme, nabızsız elektriksel aktivite ve asistolidir.<sup>[10,11]</sup> Bu bulgular bizim olgumuzda da mevcuttu ve literatürde tanımlanan vakalarla tipik bir benzerlik göstermekteydi. Stancak ve ark.<sup>[10]</sup> bildirdikleri olguda respiratuvar-metabolik asidoz, hiperkapni, hipoksemi, baz açığı ve başvurudan 12 saat sonra artmış serum kreatinin ve miyoglobulin seviyesi bildirmişlerdir. Ayrıca EKG'de nabızsız elektriksel aktivite, *junctional* taşikardi, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon atakları tespit etmişlerdir. Bizim olgumuzun laboratuvar değerlerinde de respiratuvar-metabolik asidoz, hiperkapni, hipoksemi, baz açığı ve tipik EKG değişiklikleri vardı. Ancak serum kreatinin ve miyoglobulin değerleri artmamıştı. Bize göre bunun nedeni, hastanın

kısa süre içinde yaşamını yitimesiydi. Laboratuvar imkanlarımızın kısıtlı olmasından dolayı serum ve idrar örneklerinde propafenon kan düzeyini tayin edemedik.

Bikarbonat çoğu toksikolog tarafından sodyum kanal blokörü toksisitesine bağlı oluşan kardiyak toksisite tedavisinin seçiminde göz önünde bulundurulmaktadır. Avrupa'da bikarbonat yerine hipertonic sodyum laktat kullanılmaktadır. İki ajan da sodyum kanal blokajının sonlanmasında oldukça etkilidir ve serum pH'sını artırır ve bu da sodyum kanal blokerlerinin sodyum kanallarına bağlanmasını engeller.<sup>[8]</sup> Propafenon toksisiteli hastalarda bikarbonatın yararı düşüncesi mantıklıdır. Fakat bu konudaki literatürler sınırlıdır. Akut propafenon zehirlenmesi tedavisi ile ilgili birçok yayında bikarbonat veya hipertonic sodyum laktat kullanımı genellikle presörler, endotrakeal entübasyon, kardiyak *pacin* ve kardiyak masaj gibi diğer tedavi modaliteleriyle kombine edilir.<sup>[6,12-14]</sup> Bununla beraber akut propafenon aşırı dozlu Fransızca ve İngilizce yayınlarda, bikarbonat veya sodyum laktat başlanmasından hemen sonra QRS'in normalleşmesi ve hipotansiyonun düzelmesi açıklanamamıştır. Hipertonic sodyum laktat ve bikarbonat genellikle propafenonu tedavi amaçlı kullanan hastalarda gelişen kardiyak yan etkilerin tedavisinde kullanılır.<sup>[15,16]</sup> Bildirilmiş olan propafenon kullanan ventriküler disritmili bir çocuk hastada malign ventriküler disritmi hipertonic sodyum laktat ile sonlandırılabilmiştir.<sup>[16]</sup> Presör isoprenalin ve hipertonic sodyum laktat kombinasyonunun cevap verdiği propafenon ile ilişkili kardiyak toksisiteli iki vakada bildirilmiştir.<sup>[15]</sup> Olgumuzda farmakolojik tedavi olarak volüm yüklenmesi, dopamin, atropin, sodyum bikarbonat ve diazepam uygulandı. Kardiyak *pacin* takıldı ve mekanik ventilasyon uygulandı. Ancak bu tedavilere rağmen hasta kardiyopulmoner resüsitasyon cevap vermedi.

Sonuç olarak, acil servise koma, nöbet geçirme, hipotansiyon, nabızsız elektriksel aktivite ve asidoz ile mürcaat eden ve

entoksikasyon şüphesi bulunan hastalarda sodyum kanal blokerleriyle zehirlenme düşünülmeli ve bikarbonatın tedavide oldukça önemli olduğu unutulmamalıdır. Propafenon zehirlenmelerinde spesifik tedavisinin olmaması ve resüsitasyon tekniklerinin sınırlı düzeyde olmasına rağmen erken tanı ve primer detoksifikasyon önemlidir.

#### Kaynaklar

1. Lacy C, Armstrong L, Ingrin N, Lance L. Propafenone. Drug Information Book. 5th ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp; 1997-1998. p. 1060-1.
2. Coumel P, Thomas O, Leenhardt A. Drug therapy for prevention of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996;77:3A-9A.
3. Funck-Brentano C, Kroemer HK, Lee JT, Roden DM. Propafenone. *N Engl J Med* 1990;322:518-25.
4. Spinler SA, Elder CA, Kindwall KE. Propafenone-induced liver injury. *Ann Pharmacother* 1992;26:926-8.
5. Hardman J, Limbird L, Goodman Gilman A. Goodman&Gilman's. The Pharmacological Basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 964-5.
6. Köppel C, Oberdisse U, Heinemeyer G. Clinical course and outcome in class IC antiarrhythmic overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990;28:433-44.
7. Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, Bharucha DB. Classification and pharmacology of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 2000;140:12-20.
8. Kolecki PF, Curry SC. Poisoning by sodium channel blocking agents. *Crit Care Clin* 1997;13:829-48.
9. Henry JA, Cassidy SL. Membrane stabilising activity: a major cause of fatal poisoning. *Lancet* 1986;1(8495):1414-7.
10. Stancak B, Markovic P, Rajnic A, Petrikova V. Acute toxicity of propafenone in a case of suicidal attempt. *Bratisl Lek Listy* 2004;105:14-7.
11. Maxeiner H, Klug E. Lethal suicidal intoxication with propafenone, after a history of self-inflicted injuries. *Forensic Sci Int* 1997;89:27-32.
12. McHugh TP, Perina DG. Propafenone ingestion. *Ann Emerg Med* 1987;16:437-40.
13. Molia AC, Tholon JP, Lamiabile DL, Trenque TC. Unintentional pediatric overdose of propafenone. *Ann Pharmacother* 2003;37:1147-8.
14. Fonck K, Haenebalcke C, Hemeryck A, Belpaire F, Jordaens L, Calle P, et al. ECG changes and plasma concentrations of propafenone and its metabolites in a case of severe poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:247-51.
15. Camous JP, Ichai C, Meyer P, Gibelin P, Baudouy M, Varenne A, et al. Treatment of poisoning caused by new anti-arrhythmia agents (cibenzoline, flecainide and propafenone). [Article in French] *Presse Med* 1987;16:2076. [Abstract]
16. Scanu P, Grollier G, Guilleman D, Iselin M, Bustany P, Hurpe JM, et al. Malignant ventricular tachycardia during propafenone treatment in a child with junctional automatic tachycardia: effectiveness of intravenous molar sodium lactate. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14(5 Pt 1):783-6.