OLGU SUNUMU

Case Report

Yazışma adresi
Correspondence address
Tuğçehan SEZER AKMAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Ana Bilim Dalı, Yoğun Bakım,
Samsun, Türkiye

tgchnszr@gmail.com

Geliş Tarihi / *Received* **:** 05 Aralık 2024
Kabul Tarihi / *Accepted* **:** 14 Nisan 2025

Bu makalede yapılacak atıf
Cite this article as
Çolak ÖY, İşevi M, Sezer Akman T, Ülger F.
Terapötik Dozlardaki Verapamil-Kolşisin Etkileşimi Sonucu Görülen Kardiyovasküler Kollaps Olgusu
Akd Tıp D 2026;12: 1-5

Özkul Yılmaz ÇOLAK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Ana Bilim Dalı, Yoğun Bakım,
Samsun, Türkiye

Melda İŞEVİ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Ana Bilim Dalı, Yoğun Bakım,
Samsun, Türkiye

Tuğçehan SEZER AKMAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Ana Bilim Dalı, Yoğun Bakım,
Samsun, Türkiye

Fatma ÜLGER
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Ana Bilim Dalı, Yoğun Bakım,
Samsun, Türkiye

Bu yazı 22-25 Şubat 2024 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen '22. Ulusal Yoğun Bakım Kongresi' adlı etkinlikte sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Terapötik Dozlardaki Verapamil ve Kolşisin Etkileşimi Sonucu Görülen Kardiyovasküler Kollaps Olgusu

Cardiovascular Collapse Case Resulting from the Interaction Between Verapamil and Colchicine at Therapeutic Doses

ÖZ
İlaç-ilaç etkileşimleri, özellikle polifarmasi hastalarında mortalite riskini artıran önemli bir sorundur. Bu olgu sunumunda, terapötik dozlarda kullanılan verapamil ve kolşisinin etkileşimi sonucu yaşamı tehdit eden bir kardiyovasküler kollaps vakası bildirilmiştir. Verapamilin CYP3A4 ve p-glikoprotein inhibisyonu nedeniyle kolşisin serum düzeylerinde artış ve toksisiteye yol açtığı düşünülmektedir. Bu durum, kolşisin toksisitesinin kardiyovasküler etkileri ile örtüşen belirtiler sunarak tanıda zorluklara neden olmuştur. İlaç etkileşimlerinin neden olduğu ağır klinik tablonun etkin yönetimi ile hasta stabil hale getirilmiş ve iyileşme sağlanmıştır. Bu vaka, terapötik dozlarda dahi ilaç-ilaç etkileşimlerinin klinik açıdan önemini ve dikkatli hasta takibinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Anahtar Sözcükler
İlaç-ilaç etkileşimleri, Kolşisin toksisitesi, Verapamil, Polifarmasi

ABSTRACT
Drug-drug interactions are a significant clinical concern, particularly in patients with polypharmacy, as they increase the risk of mortality. This case report presents a life-threatening cardiovascular collapse resulting from the interaction of verapamil and colchicine administered at therapeutic doses. It is thought that verapamil-induced inhibition of CYP3A4 and P-glycoprotein led to elevated serum colchicine levels and toxicity. This condition posed diagnostic challenges as presenting symptoms overlapping with the cardiovascular effects of colchicine toxicity. Through effective management of the severe clinical condition caused by the drug interaction, the patient was succesfully stabilized and recovered. This case highlights the clinical significance of drug-drug interactions, even at therapeutic doses, and underscores the necessity for meticulous patient monitoring.

Key Words
Drug-drug interactions, Colchicine toxicity, Verapamil, Polypharmacy

DOI: 10.53394/akd.1596101
Akdeniz Tıp Dergisi Creative Commons Atıf-GUyri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

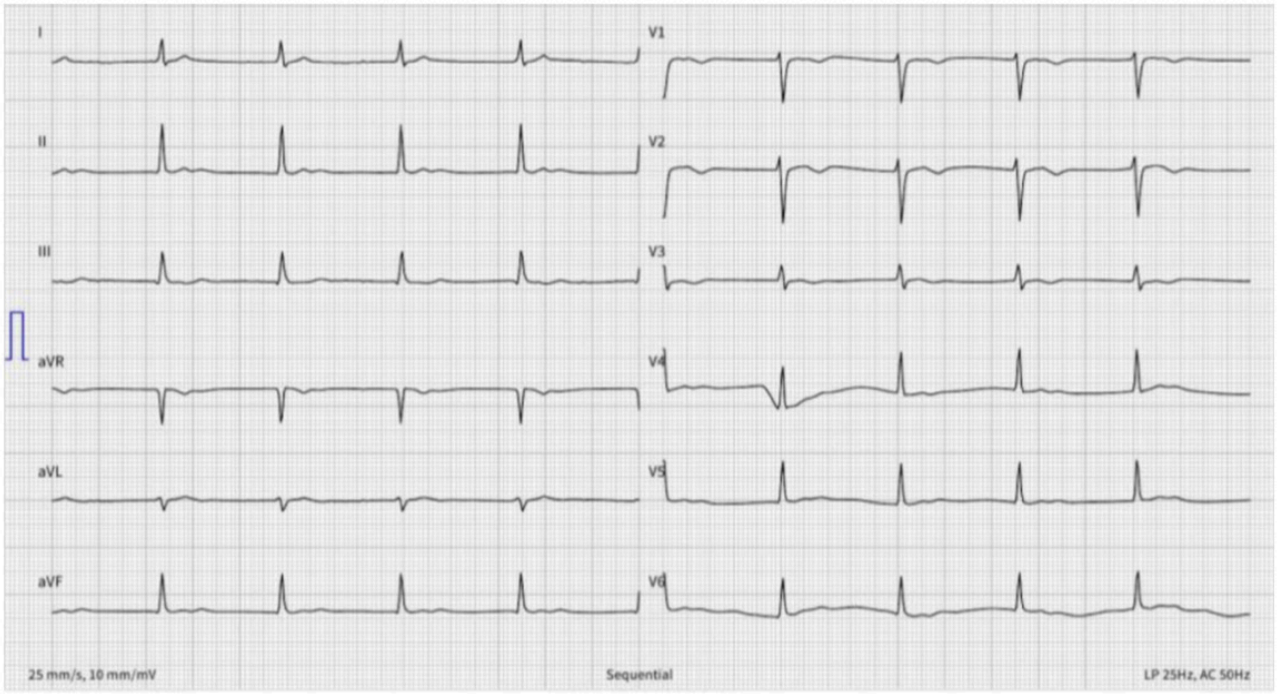
GİRİŞ

İlaç zehirlenmelerine bağlı mortalite 2013-2017 yılları arasında her yıl %15 oranında artmıştır ve bu artışta polifarmasinin etkisi olduğu düşünülmektedir (1). Çoklu ilaç kullanımı ve buna bağlı ciddi ilaç-ilaç etkileşimleri, 1995-2010 yılları arasında iki kat artmıştır (2).

Verapamil; anjina, hipertansiyon, supraventriküler taşikardi, küme baş ağrısı gibi endikasyonlarla kullanılan non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörüdür (3). Kolşisinin ise tübül molekülüne bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu inhibe eden bir antiinflamatuar ajandır. Gut ve Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) gibi endikasyonlarla kullanılmaktadır. İnflamasyonla ateroskleroz gelişimi arasındaki güçlü bir ilişki vardır. Ayrıca, kolşisinin NLRP3 inflammasom fonksiyonunu inhibe etmesi, proinflamatuar M1 makrofajlarını baskılayarak antiinflamatuar M2 makrofajlarını artırması ve lökosit-trombosit agregasyonunu engellemesi gibi olası kardiyovasküler faydaları ile düşük maliyeti, onu bir tedavi seçeneği olarak ön plana çıkarmaktadır (4). Verapamil, sitokrom P450 (CYP) 3A ve P-glikoproteini (P-gp) inhibe etme kapasitesine sahiptir (5). Kolşisin, P-gp ve CYP3A4 substratıdır. Verapamil, kolşisinin plazma düzeyini veya etkisini arttırabilir (4). Verapamil ve kolşisin etkileşimi iyi bilinmesine rağmen literatürdeki yeri sınırlı kalmıştır (6). Vakamızda terapötik dozlarda alınan verapamil ve kolşisin arası olası ilaç etkileşimi mevcuttur. Amacımız, bu ilaçların önerilen dozlarda bile etkileşime girerek yaşamı tehdit eden klinik tablolara yol açabileceğini vurgulamaktır.

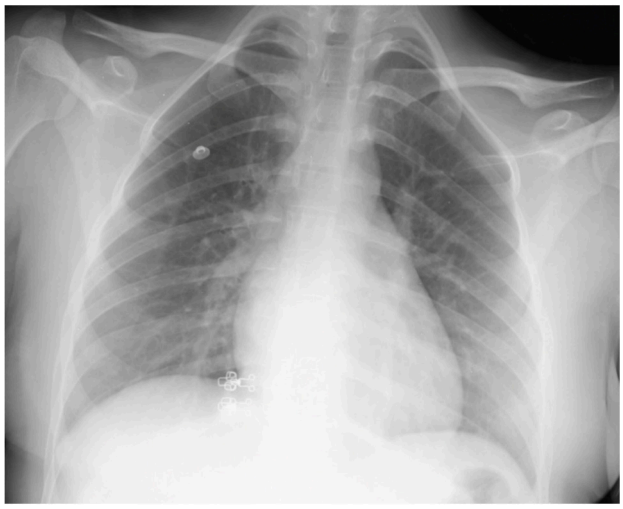
VAKA SUNUMU

Yirmi bir yaş kadın hasta bulantı, kusma şikayetiyle acil servise başvurdu. On iki saat önce kas ağrısı sebebiyle ağrı kesici sandığı iki adet tablet formundaki ilacı (toplamda 360 mg verapamil) içtiği öğrenildi. Hastanın bilinen Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığı mevcuttu. AAA nedeniyle rutinde günde üç kez 0,5 mg kolşisin kullandığı ancak son kullanımında ek 0,5 mg daha kolşisin aldığı öğrenildi. Fizik muayenesi normal, kalp hızı: 72/dk, tansiyon: 110/60 mm/Hg, solunum sayısı: 20/dk, oda havasında SpO2: 98 idi. Tetkiklerinde pH: 7,33, pCO2: 32,7 mmHg, HCO3: 17,4 mmol/L, laktat: 4,6 mmol/L, Glukoz: 179 mg/dl, Na: 142 mEq/L, K: 3,77 mEq/L, Ca: 10,7 mg/Dl, AST: 46 U/L, ALT: 27 U/L, kreatinin: 0,97 mg/dl, hb: 10,4 g/dl, wbc: 12,4 bin/Ul, plt: 252 bin/Ul idi. EKG'de nabız 80/dk, junctional ritm gözlendi (Şekil 1).



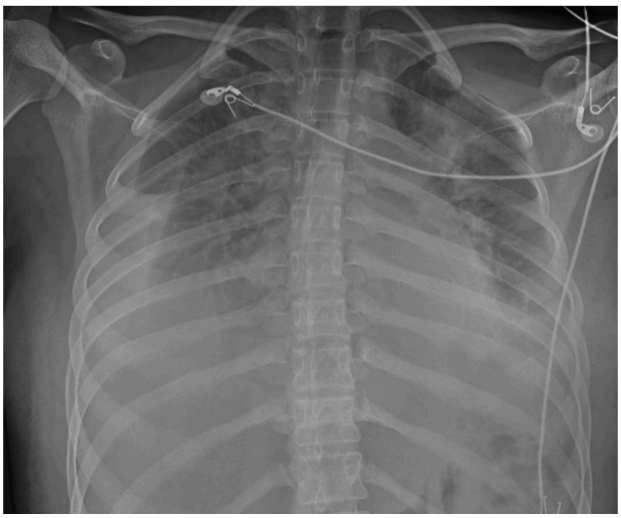
Şekil 1. Hastanın başvuru anındaki EKG incelemesi

Akciğer grafisi ve ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi (Şekil 2).



Şekil 2. Hastanın başvuru anındaki akciğer grafisi

İlaç alımının 17. saatinde tansiyon 60/40 mmHg, kalp hızı:82/dk, SpO2:98 idi. Sıvı replasman hızı arttırıldı ve 5 mcg/kg/dk dopamin infüzyonu başlandı. Hastanın belirttiği dozdan daha fazla verapamil almış olabileceği şüphesiyle verapamil intoksikasyonu olarak değerlendirildi ve hastaya 5 mg glukagon ve 2 gr kalsiyum iv uygulandı. Dopamin infüzyonu titrasyonla 15 mcg/kg/dk'a çıkıldı. Kırkıncı saatinde pH:7,14, PaCO2:36,5 mmHg, HCO3:12,3 mmol/L, laktat:6 mmol/L, kreatinin:2 mg/dL idi. Sodyum bikarbonat infüzyonu ve yüksek doz insülin tedavisi eklendi. Kırk ikinci saatinde kardiyojenik şoka bağlı akut akciğer ödemi tanısı ile entübe edildi ve yoğun bakıma devredildi. İki mg/kg dozunda lipit emülsiyon infüzyonu 15 dakika ara ile üç kez yapıldı. Kontrol akciğer grafisinde bilateral masif plevral sıvı ve olası kompresif atelektazi görüldü (Şekil 3).



Şekil 3. Hastanın yoğun bakıma girişteki akciğer grafisi

Kırk dördüncü saatinde, pH:7,17, PaCO2:39,8 mmHg, HCO3:10,1 mmol/L, laktat:5,86 mmol/L, kreatinin:2,48 mg/dL idi. Hastaya 4 saat hemodiyaliz uygulandı.

Hastanın verapamil intoksikasyonuna yönelik tedaviye yanıt vermemesi üzerine, verapamil-kolşisin etkileşimi göz önünde bulundurularak kolşisin toksisitesi tanısı düşünüldü. Bu nedenle glukagon, insülin ve lipit emülsiyon tedavileri kesildi, semptomatik tedavi yaklaşımı uygulandı. Hastanın kontrol EKG'si normal sinüs ritminde olarak değerlendirildi. Hasta solunum parametreleri ve kan gazı değerleri takip edilerek ekstübe edildi. Giderek inotrop ihtiyacı azalan hastanın yoğun bakıma kabulünün 48. saatinde dopamin infüzyonu kesildi. Klinik stabilitenin 24 saat izlenmesinin ardından hasta servise devredildi.

TARTIŞMA

Bu vaka, terapötik dozlarda kullanılan verapamil ve kolşisin etkileşimi sonucu gelişen kardiyovasküler kollapsın nadir ancak ciddi bir örneğidir. Verapamil ve kolşisin, farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan birbiriyle etkileşen iki ilaç olup, bu etkileşim özellikle polifarmasi hastalarında klinik olarak önemli sonuçlara yol açabilir.
Vakamızda hastanın klinik tablosunu başlangıçta verapamil intoksikasyonuyla ilişkilendirdik. Verapamil doz aşımı, kardiyak iletim bozukluklarına, bradikardiye, ciddi hipotansiyona, konfüzyona, hiperglisemiye ve konvülziyonlara neden olabilir. Verapamil intoksikasyonunda temel prensip destekleyici tedavi vermektir. Erken başvurularda mide lavajı uygulanabilir. Ayrıca dolaşım desteğini sağlamak amacıyla vazopressörler, glukagon infüzyonu, hiperinsülinemik-öglisemik tedavi ve intravenöz lipid emülsiyonları alternatif tedavi yöntemleridir (7). Biz de vakamızda vazopressör ajan, glukagon, insülin, lipit tedavileri uyguladık. Ancak tedavimize klinik olarak yanıt olmadı.

Literatürde verapamil yarı ömrünün 3-5 saat, etki süresinin 8 saat olduğu ve toksisite bulgularının alımından 2 saat sonra ortaya çıkarak genellikle 8-12 saat sonra gerilediği yer almaktadır (8, 9). Kolşisin yarı ömrü ise 11-16 saat olup, toksik dozlarda ise 32 saate kadar uzayabilmektedir (10). Hastamızda klinik kötüleşme verapamil alımının 17. saatinde gerçekleşmişti. Ayrıca kolşisin, CYP3A4 ve P-glikoprotein (P-gp) tarafından metabolize edilen bir ilaçtır. Verapamil ise hem CYP3A4 inhibitörü hem de P-gp inhibitörü olarak bilinir. Bu durum, kolşisin metabolizmasının azalmasına ve serum düzeylerinin toksik sınırlara ulaşmasına neden olabilir, kolşisine bağlı toksisite belirtileri ortaya çıkabilir (4). Kolşisinin önerilen maksimum günlük dozu 2,4 mg, toksik doz 0,1 mg/kg üzeri, fatal doz ise 0,8 mg/kg üzeri dozlardır (10-12). Sıfır virgül beş mg/kg altındaki dozlarda dahi mortalite görülebilirken, 0,8 mg/kg üzerindeki dozlarda mortalite %100'e yaklaşmaktadır (13, 14).

Hastamız 2 mg/gün kolşisin kullanmıştı. Ancak verapamil ile etkileşimi göz önünde bulundurularak terapatik dozda dahi toksikasyon yapabileceği düşünüldü. Hastanemizde toksikoloji laboratuvarı olmaması sebebiyle ilaç serum düzeyleri değerlendirilememiş ve klinik değerlendirmeyle hareket edilmiştir.

Kolşisin toksisitesinin erken dönem semptomları genellikle bulantı, kusma ve ishal olup, ilerleyen safhalarda kardiyotoksisite, rabdomiyoliz, hepatotoksisite, pankreatit ve multiorgan yetmezliğine yol açabilir (15). Hastamızda da ilk başvuru semptomları bulantı ve kusma iken, ilerleyen saatlerde kardiyojenik şok, metabolik asidoz ve akut böbrek yetmezliği gelişmiştir. Kardiyak etkiler açısından, kolşisin toksisitesine bağlı miyokardiyal depresyonun da şok tablosuna katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür. Kolşisin için spesifik bir antidot bulunmadığından, tedavi destekleyici yaklaşım ve semptomatik yönetime dayanır (15). Bu vakada, sıvı ve elektrolit replasmanı, asidoz düzeltimi, hemodiyaliz ve solunumsal destek ile hastada klinik iyileşme sağlanmıştır.

Terkeltaub ve arkadaşlarının çalışmasında; kolşisinle verapamil birlikte kullanıldığında, verapamilin CYP3a4 ve p-glikoprotein inhibisyonuna bağlı olarak kolşisin serum konsantrasyonunu %40 ve total maruziyetin %103 oranında arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada kolşisin yarı ömrünün 4.3 saatten 17 saate çıktığı ve klerensinin %52 azaldığı raporlanmıştır (16). Bu etkileşimin klinik sonuçlarını bildiren yayın sayısı oldukça kısıtlıdır. Kolşisinin 1 g/gün kullanımı sonrasında kolşisin ile verapamilin ilaç etkileşimine bağlı olarak kolşisin ilişkili miyopati ve tetraparazi geliştiği bildirilmiştir (6). Siklosporin de verapamil gibi CYP3A4 ve p-glikoprotein inhibasyonu yapmaktadır. Kalp nakli sebebiyle siklosporin kullanmakta olan bir hastaya gut atağı sebebiyle 1 mg/gün kolşisin başlandığı ve 3 gün sonrasında hastada kolşisin intoksikasyonu görüldüğü bildirilmiştir (17). Her iki olguda da destek tedavisi ile iyileşme sağlanmış ve mortalite bildirilmemiştir.

SONUÇ

Terapötik dozlarda kullanılan verapamil ve kolşisin etkileşimi sonucu gelişen kardiyovasküler kollaps vakası, ilaç-ilaç etkileşimlerinin klinik açıdan ne denli önemli olabileceğini göstermektedir. Verapamilin CYP3A4 ve P-glikoprotein inhibisyonu, kolşisin serum düzeylerinin artmasına ve toksik etkiler göstermesine yol açmıştır. Literatürde bu etkileşimin klinik sonuçlarına dair veriler sınırlı olup, bu vaka, terapötik dozlarda bile ciddi advers etkilerin ortaya çıkabileceğini vurgulamaktadır. İlaç etkileşimlerinin yönetimi ve hasta takibi, polifarmasi hastalarında hayati önem taşımaktadır.

Hasta Onamı

Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir -Ö.Y.Ç, T.S.A.; Tasarım - Ö.Y.Ç, T.S.A.; Denetleme – F.Ü; Kaynaklar – M.İ., T.S.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – M.İ., T.S.A.; Analiz ve/veya Yorum – T.S.A., Ö.Y.Ç; Literatür Taraması -T.S.A., Ö.Y.Ç.; Yazıyı Yazan – T.S.A.; Eleştirel İnceleme – F.Ü.

Çıkar Çatışması

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Shiels MS, Tatalovich Z, Chen Y, Haozous EA, Hartge P, Nápoles AM, Chen Y. Trends in mortality from drug poisonings, suicide, and alcohol-induced deaths in the United States from 2000 to 2017. JAMA 2020;3(9):e2016217-e.

2. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. BMC Med. 2015;13:74.

3. Fahie S, Cassagnol M. Verapamil: StatPearls Publishing; 2023 [updated 06.02.2023; cited 2023 21.06].

4. Şen S, Karahan E, Büyükulaş C, Polat YO, Üresin AY. Colchicine for cardiovascular therapy: A drug interaction perspective and a safety meta-analysis. Anatol J Cardiol. 2021 Nov;25(11):753-61.

5. Lemma, G.L., Wang, Z., Hamman, M.A., Zaheer, N.A., Gorski, J.C. and Hall, S.D. The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2006; 79: 218-30.

6. Tröger U, Lins H, Scherrmann J-M, Wallesch C-W, Bode-Böger SM. Tetraparesis associated with colchicine is probably due to inhibition by verapamil of the P-glycoprotein efflux pump in the blood-brain barrier. BMJ. 2005;331(7517):613.

7. Gundogmuş PD, Doğanözü E. Successful management of extended- release verapamil intoxication: A case report. E Journal of Cardiovascular Medicine. 2022;10(1):40-43. https://www.proquest.com/scholarly-journals/successful-management-extended-release-verapamil/docview/2640554512/se-2.

8. Barrow PM, Houston PL, Wong DT. Overdose of sustained-release verapamil. BJA: Br J Anaesth. 1994;72(3):361-5.

9. Hamann SR, Blouin RA, McAllister RG. Clinical pharmacokinetics of verapamil. Clin Pharmacokinet. 1984;9(1):26-41.

10. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. Clin Toxicol. 2010;48(5):407-14.

11. Sadiq N, Robinson K, Terrell J. Colchicine. StatPearls Publishing; 2023 [updated 29.05.2023; cited 2023 21.06].

12. Niel E, Scherrmann J-M. Colchicine today. Joint Bone Spine. 2006;73(6):672-8.

13. Mullins ME, Mullins M, Carrico EA, Horowitz BZ. Fatal cardiovascular collapse following acute colchicine ingestion. J Toxicol: Clin Toxicol. 2000;38(1):51-4.

14. Lu X, Liu Y, Wang C, Dong J, Bai L, Zhang C. Pathogenic characteristics and treatment in 43 cases of acute colchicine poisoning. Toxicol Res. 2021;10(4):885-92.

15. Seixas R, Lopes D, Couto M, Pereira J, Paiva J. Severe colchicine intoxication: a case report and review of literature in adults. Cureus. 2021;13(10):e19151. doi:10.7759/cureus.19151.

16. Terkeltaub RA, Furst DE, DiGiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. Arthritis Rheum. 2011;63(8):2226-37.

17. Eleftheriou G, Bacis G, Fiocchi R, Sebastiano R. Colchicine-induced toxicity in a heart transplant patient with chronic renal failure. Clin Toxicol. 2008;46(9):827-30.