

Verapamil

Synonym:

5-[N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-N-methyl-amino]-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-valeronitril

Chemische **Formel:**

Vorkommen:

Azupamil-40/-80 Dragees	(Azuchemie)
Cardiagutt 40/-80/-120 Dragees	(Engelhard)
cardibeltin Dragees	(Pharma-Schwarz)
durasoptin Injektionslösung, durasoptin mite/80/120 Dragees	(Durachemie)
Isoptin 80 mg/-120 mg , Dragees, Isoptin Lösung zur Injektion u. Infusion/Infusionslösungs-	
konzentrat, Isoptin mite, Dragees, Isoptin retard, Retardtabletten, Isoptin RR Retardtabletten	(Knoll)
Veramex 40/-80/-120 Dragees, Veramex Injektionslösung	(Labaz)
Verapamil-ratiopharm 40/-80 Dragees	(ratiopharm)
Verapamil Rekur 40/80/120 Filmtabletten, Verapamil Rekur i.v. Injektionslösung 5 mg	(Rekur)
Veroptinstada 40/80/120 Filmtabletten, Veroptinstada, Injektionslösung i.v.	(Stadapharm)

Wirkungscharakter:

Verapamil ist ein synthetisches Papaverin-Derivat, ein **Homo-Veratryl-Derivat** mit kalziumantagonistischer Wirkung auf erregbare Strukturen: Es kommt zu einer Hemmung der Erregungsbildung und Erregungsleitung am Herzen sowie zu negativer Inotropie. Durch eine Erschlaffung der Gefäßmuskulatur kann es hypotensiv wirken.

Verapamil wird nach oraler Gabe schnell und nahezu vollständig resorbiert. Wegen eines ausgeprägten **First-pass-Metabolismus** in der Leber beträgt die orale Bioverfügbarkeit allerdings nur **10–22 %**. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 90 %.

Verapamil wird in der Leber metabolisiert. Die Metabolite tragen möglicherweise zur Wirkung bei. Etwa 70 % einer i.v. Dosis erscheinen im Urin, **16 %** über die Galle in den Fäzes. Nur geringe Mengen sind unverändert.

Die **Plasma-HWZ** beträgt 3-7 h. Das Plasmamaximum ist nach 0,5-2 Std. erreicht.

Dialysierbarkeit: Unbekannt.

Die Wirkung (Rückkehr zum Sinusrhythmus) tritt nach i.v. Gabe in 2-5 min ein. Nach p.o. Gabe tritt die Wirkung in 0,5-2 h auf und dauert bis zu 6 h an. Bei p.o. Retardpräparaten kann eine Wirkung innerhalb von 6 h auftreten und 14 h andauern.

Oral müssen **8–10mal** höhere Dosen gegeben werden als i.v., um gleiche Spiegel zu erreichen.

Wechselwirkungen: β -Blocker verstärken die hypotensiven und negativ-inotropen Wirkungen sowie eine durch Verapamil hervorgerufene Bradykardie.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit. Manifeste Herzinsuffizienz (vorherige Digitalisierung), höhergradige **AV-Blockierungen**, Erkrankungen des Sinusknotens, kardiogener Schock oder andere Zustände, die mit extrem niedrigem Blutdruck einhergehen.

Toxizität:

TMD 480 mg.

Therap. Blutkonzentration: 0,03–0,26 mg/l (Eichelbaum; Koike; Dominik)

Toxische Blutkonzentration: 4 mg/l (de Faire; Perkins; Candell)

Letale Blutkonzentration: 4–8 mg/l (Thomson)

Letale **Urinkonzentration:** 10–28 mg/l.

Symptome:

Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schock, Hypokaliämie, Verwirrtheit, Erregung, Krämpfe, Koma, Überleitungsstörungen im Bereich des AV-Knotens, Sinusbradykardie, ReflEXTachykardie, zum Auftreten von Ersatzrhythmen, negativer Inotropie und Hypotonie sowie zur metabolischen Azidose. Asystolie und Todesfälle sind ebenfalls beschrieben (cardiogener Schock).

Art und Häufigkeit der Befunde und Symptome bei elf Fällen mit **Verapamilintoxikation**.

Befunde/Symptome	Anzahl der Patienten	
EKG-Veränderungen:		
AV-Block I	8	His-Tachykardie
AV-Block II	5	Kammertachykardie
Repolarisationsstörungen	4	Symptomatik:
Bradykardie	3	Hypotonie
AV-Dissoziation	2	gastrointestinale Störungen
Knotenrhythmus	2	Koma I (Matthew)
Schenkelblock	2	Koma II
ventrikuläre Extrasystolie	2	Koma III–IV
AV-Block III	1	Laborbefunde:
Sinustachykardie	1	Hyperglykämie
Vorhoftachykardie	1	Hypokaliämie (Hruby, Jäger)

Nachweis:

DC, UV (Mc **Allister**), GC (Hege; Todd), HPLC (Harapat; Jaouni; Todd; Kuwada; Watson), Spiegelbestimmung bei Fa. **Knoll**.

Therapie:

Kohle-Pulvis, Magenspülung.

Die Injektion von Kalzium als Glukonat (10 ml 20 % Lösung) führt zwar zur mäßigen Verkürzung der PQ-Zeit, aber nicht zur sofortigen EKG-Normalisierung. Allerdings wiesen Patienten, die keine Antiarrhythmika oder **Sympathikomimetika** erhielten bei einer Serumkonzentration von 1066 ng/ml keine **AV-Überleitungsstörungen** mehr auf.

Als sehr wirksame Maßnahme erwies sich die Verabreichung von Orciprenalin bzw. Orciprenalin und Kalziumglukonat als einmalige Injektion oder Dauerinfusion (8–40 µg **Orciprenalin/Min.**). Dieses β-Sympathomimetikum führt zur rezeptormedierten Aktivierung des langsamen Kalziumkanals. Es läßt sich mit ihm eine Verbesserung der Überleitung, Anhebung der Herzfrequenz, positive Inotropie und Kreislaufstabilisierung erreichen. Bei 6 von 7 damit behandelten Patienten kam es zum deutlichen Blutdruck- und/oder Frequenzanstieg. Mit der Kombination **Orciprenalin-Kalziumglukonat** konnte bei 2 schweren Vergiftungen (Einnahme von 4000 bzw. 2800 mg) ein rascher Übergang in einen stabilen, tachykarden Sinusrhythmus erreicht werden.

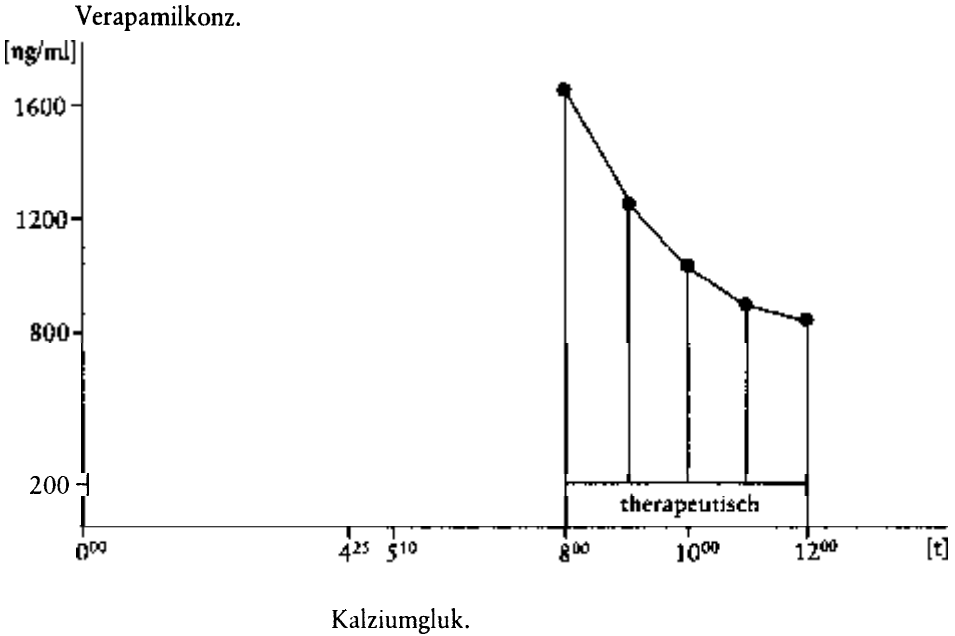
Atropin, Dopamin und Angiotensinamid zeigten in Einzelfällen günstige antiarrhythmische oder kreislaufregulatorische Effekte.

Atropin verbessert ebenfalls die **AV-Überleitung**. Bei schweren Intoxikationen empfiehlt sich die Einführung eines passageren Schrittmachers.

Periphere Vasokonstriktoren führten nur bedingt zur erwünschten Blutdrucksteigerung, da die Hypotonie offensichtlich eine Folge der verminderten myokardialen Kontraktilität war. Hier scheint ein Unterschied zum Nifedipin zu bestehen, das zu einer stärkeren peripheren Vasodilatation führt.

Nicht gut dialysabel, daher im Notfall nur Hämodialyse in Kombination mit einer Hämotherapie.

Kasuistik:



25.2.83

Aufnahme: 4²⁵

PQ-Zeit: 0,28 s 0,22 s 0,16 s

Abb. 1: Verlauf der Verapamilkonzentration im Serum eines Patienten mit akuter Intoxikation nach Einnahme von 1400 mg Verapamil. (Hruby, Jäger)

Literatur:

- ANDERSSON, D. E. H., ROJDMARK, S., HED, R., SUNDBLAD, L.: Effect of Verapamil on glucose response to glucagon during intravenous infusion of somatostatin. *Horm. Metab. Res.* 12, 554–555 (1980).
- BASELT, R. C.: Verapamil. In: *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*. Biomedical Publications, Davis, California 1982.
- BENAIM, M. E.: Asystole after Verapamil. *Br. Med. J.* 1, 169–170 (1972).
- BRAUNWALD, E.: Mechanism and Action of Calcium-Channel-Blocking Agents. *N. Engl. J. Med.* 307, 1618–1627 (1982).
- BRAUNWALD, E.: Seminar on Calcium Channel Blockers. *Am. J. Cardiol.* 46, 1045–1046 (1980).
- CANDELL, J., VALLE, V., SOLER, M., RIUS, J.: Acute Intoxication with Verapamil. *Chest* 75, 20C–202 (1979).
- CRUMP, B. J., HOLT, D. W., VALE, J. A.: Lack of Response to Intravenous Calcium in Severe Verapamil Poisoning. *Lancet* Oct., 939–940 (1982).
- DA SILVA, O. A., DE MELO, R. A., FILHO, J. P. J.: Verapamil Acute Self-Poisoning. *J. Clin. Toxicol.* 14, 361–367 (1979).
- DOMINIC, J. A., BOURNE, D. W. A., TANT, T. G. et al.: The pharmacology of Verapamil. III. Pharmacokinetics in normal subjects after intravenous drug administration. *J. Cardiovasc. Pharm.* 3: 25–38, 1981.

- EICHELBAUM, M., ENDE, M., REMBERG, G. et al.: The metabolism of dl-(¹⁴C)verapamil in man. *Drug Met. Disp.* 7: 145–148, 1979.
- EICHELBAUM, M., SOMOGYI, A., VON UNRUH, G. E., DENGLE, H. J.: Simultaneous determination of the intravenous and oral pharmacokinetic parameters of d,l-verapamil using stable isotope-labelled Verapamil. *Eur. J. Clin. Pharm.* 19: 133–137, 1981.
- EICHELBAUM, M., BIRKEL, P., GRUBE, E., GÜTGEMANN, U., SOMOGYI, A.: Effects of Verapamil on P-R-Intervals in Relation to Verapamil Plasma Levels Following Single i.v. and Oral Administration and During Chronic Treatment. *Klin. Wochenschr.* 58, 919-925 (1980).
- GELBEKE, H., SCHLICHT, H. J., SCHMIDT, G.: Fatal Poisoning with Verapamil. *Arch. Toxicol.* 37, 89-94 (1977).
- HARAPAT, S. R., KATES, R. E.: Rapid high-pressure liquid chromatographic analysis of Verapamil in blood and plasma. *J. Chrom.* 170: 385–390, 1979.
- HARAPAT, S. R., KATES, R. E.: High-performance liquid chromatographic analysis of Verapamil. II. Simultaneous quantitation of Verapamil and its active metabolite, norverapamil. *J. Chrom.* 181: 484–489, 1980.
- HARIMAN, R. J., MANGIARDI, L. M., McALLISTER, R. G. jr., SURAWICZ, B., SHABETAI, R., KSHIDA, H.: Reversal of the Cardiovascular Effects of Verapamil by Calcium and Sodium: Differences between Electrophysiology and Hemodynamic Responses. *Circulation* 59, 797-804 (1979).
- HATTORI, V. T., MANDEL, W. J., PETER, T.: Calcium for Myocardial Depression from Verapamil. *N. Engl. J. Med.* 306, 238 (1982).
- HEGE, H. G.: Gas Chromatographie determination of Verapamil in plasma and urine. *Arz. Forsch.* 29: 1681–1684, 1979.
- HENRY, P. D.: Comparative Pharmacology of Calcium Antagonists: Nifedipin, Verapamil and Diltiazem. *Am. J. Cardiol.* 46, 1047–1056 (1980).
- HUSAINI, M. H., KVASNICKA, J., RYDEN, L., HOLMBERG, S.: Action of Verapamil on sinus node, atrioventricular, and intraventricular conduction. *Br. Heart J.* 35, 734–737 (1973).
- IMMONEN, P., LINKOLA, A., WARIS, E.: Three cases of severe Verapamil poisoning. *Int. J. Cardiol.* 1, 101–105 (1981).
- JÄGER, U., HAUBENSTOCK, A., GÖSSINGER, H., PIRICH, K., DONNER, A., HRUBY, K.: 11 akute Intoxikationsfälle mit dem Kalziumantagonisten Verapamil. *Intens.beh.* 9/2 (1984), 74–77.
- JAOUNI, T. M., LEON, M. B., ROSING, D. R., FALES, H. M.: Analysis of Verapamil in plasma by liquid chromatography. *J. Chrom.* 182: 473–477, 1980.
- KOIKE, Y., SHIMAMURA, K., SHUDO, I., SAITO, H.: Pharmacokinetics of Verapamil in man. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 24: 37–47, 1979.
- KRIKLER, D., SPURRELL, R.: Asystole after Verapamil. *Br. Med. J.* Mai 1972, 405 (1972).
- KUWADA, M., TATEYAMA, T., TSUTSUMI, J.: Simultaneous determination of Verapamil and its seven metabolites by high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.* 222: 507–511, 1981.
- MADERA, F., WENGER, R.: Zur Frage von Vergiftung mit Isoptin S (Verapamil + Pentobarbital). *Intensivmed.* 14, 377-373 (1977).
- McALLISTER, R. G., HOWELL, S. M.: Fluorometric assay of Verapamil in biological fluids and tissues. *J. Pharm. Sci.* 65: 431–432, 1976.
- McALLISTER, R. G., Jr., TAN, T. G., BOURNE, D. W. A.: GLC assay of Verapamil in plasma: identification of fluorescent metabolites after oral drug administration. *J. Pharm. Sci.* 68: 574–577, 1979.
- MORONI, F., MANNAIONI, F.: Calcium Gluconate and Hypertonie Sodium Chloride in a Case of Massive Verapamil Poisoning. *Clin. Toxicol.* 17, 395–400 (1980).
- NEUGEBAUER, G.: Comparative cardiovascular actions of Verapamil and its major metabolites in the anaesthetised dog. *Cardiovasc. Res.* 12: 247–254, 1978.
- OPIE, L. H.: Calcium Antagonists - Verapamil. *Lancet* 12, 806-810 (1980).
- ORR, G. M., BODANSKY, H. J., DYMOND, D. S., TAYLOR, M.: *Lancet* 27, 1218 (1982).
- SCHOMERUS, M., SPIEGELHALDER, B., STIEREN, B., EICHELBAUM, M.: Physiological disposition of Verapamil in man. *Cardiovasc. Res.* 10: 605–612, 1976.
- SOMOGYI, A., ALBRECHT, M., KLIEMS, G. et al.: Pharmacokinetics, bioavailability and ECG response of Verapamil in patients with liver cirrhosis. *Brit. J. Clin. Pharm.* 12: 51–60, 1981.
- SPIEGELHALDER, B., EICHELBAUM, M.: Determination of Verapamil in human plasma by mass fragmentography using stable isotope-labelled Verapamil as internal Standard. *Arz. Forsch.* 27: 94–97, 1977.
- THOMSON, B. M., PANNELL, L. K.: The analysis of Verapamil in postmortem specimens by HPLC and GC. *J. Anal. Tox.* 5: 105–109, 1981.
- TODD, G. D., BOURNE, D. W. A., McALLISTER, R. C., Jr.: Measurement of Verapamil concentrations in plasma by gas chromatography and high pressure liquid chromatography. *Ther. Drug Mon.* 2: 411–416, 1980.
- URTHALER, F., JAMES, T. N.: Experimental Studies on the Pathogenesis of Asystole after Verapamil in the Dog. *Am. J. Cardiol.* 44, 651-656 (1979).
- VICK, J. A., KANDIL, A., HERMAN, E. H., BALASZ, T.: Reversal of Propranolol and Verapamil Toxicity by Calcium. *Vet. Hum. Toxicol.* 25, 8-10 (1982).
- WALKER, S., WINNIFORD, M. D., MAURITSON, D. R., JOHNSON, S. M., HILLIS, L. D.: Atrioventricular Junctional Rhythm in Patients Receiving Oral Verapamil Therapy. *JAMA* 249, 389-390 (1983).

- WARD, D. J., WARD, J. W., GRIFFO, W., **ROCHWARGER**, A.: Intravenous Calcium for fecal Impaction Secondary to Verapamil. *N. Engl. J. Med.* **307**, 1709–1710 (1982).
- WATSON, E., **KAPUR**, P. A.: High-performance liquid **chromatographic** determination of Verapamil in **plasma** by fluorescence detection. *J. Pharm. Sci.* **70**: 800–801, 1981.
- WOIE, L., STORSTEIN, L.: Successful treatment of suicidal Verapamil poisoning with calcium gluconate. *Eur. Heart J.* **2**, 239–242 (1981).
- WOODCOCK, B. G., **WÖRNER**, P., RIETBROCK, N., SCHWABE, L., FRÖMMING, K. H.: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Verapamil bei gesunden Versuchspersonen nach einmaliger oraler und sublingualer Applikation. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* **32**, 1567–1571 (1982).
- WOODCOCK, B. G., HOPF, R., KALTENBACH, M.: Verapamil and norverapamil plasma concentrations during **long-term** therapy in patients with hypertrophic obstructive **cardiomyopathy**. *J. Cardiovasc. Pharm.* **2**: 17–23, 1980.