

Article original / Original article

Découverte fortuite d'une intoxication aiguë par vérapamil forme à libération prolongée : intérêt du criblage toxicologique

Incidental finding of acute intoxication with sustained-release verapamil: interest of toxicological screening

Christelle Machon¹, Gaël Bourdin², Monique Manchon³, Véronique Leray², Jérôme Guitton³, Sabine Cohen^{3*}

¹ Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Centre de Biologie Nord, Hospices Civils de Lyon, 69317 Lyon Cedex 04, France

² Service de Réanimation Médicale B, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, 69317 Lyon Cedex 04, France

³ Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie, Centre de Biologie Sud, Hospices Civils de Lyon, 69495 Pierre-Bénite, France

Résumé – Objectifs : Un patient de 29 ans a été admis en soins intensifs pour hypotension résistante et anomalies du rythme cardiaque. Le service clinique suspectant une intoxication par bisoprolol, un criblage toxicologique par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) a été réalisé. Ce criblage n'a pas retrouvé de bisoprolol mais a mis en évidence une intoxication par vérapamil. Afin de confirmer l'intoxication, des dosages sanguins du vérapamil et de ses principaux métabolites ont été effectués quotidiennement. **Méthodes :** La recherche et les dosages ont été réalisés par LC-MS/MS. Les métabolites ont été préalablement identifiés après incubation du vérapamil avec des microsomes hépatiques de souris. **Résultats :** Sept métabolites ont été identifiés après incubation avec les microsomes hépatiques de souris. Cinq d'entre eux ont été retrouvés dans le sérum du patient. L'évolution des taux sanguins en vérapamil a montré une croissance le 1^{er} jour (1,0 mg/L à J1, 1,7 mg/L à J2 ; valeurs thérapeutiques : 0,02 à 0,25 mg/L), un plateau pendant 3 jours puis une décroissance. Les cinétiques des principaux métabolites du vérapamil (norvérapamil et N-desalkylvérapamil) étaient comparables à celle de la molécule mère. **Conclusion :** Le criblage toxicologique a permis de diagnostiquer l'intoxication par vérapamil dans un contexte clinique complexe. La stagnation des taux sanguins pendant 3 jours était vraisemblablement due à une intoxication avec une forme à libération prolongée du vérapamil.

Mots clés : Vérapamil, intoxication aiguë, criblage toxicologique, LC-MS/MS

Abstract – Objectives: A 29-year old man was admitted in intensive care unit for resistant hypotension and cardiac rhythm disturbances. Since a bisoprolol overdose was suspected, a toxicological screening was carried out on serum. This screening didn't show bisoprolol but revealed verapamil intoxication. To confirm the diagnosis, verapamil and its main metabolites were assayed on 6 serum samples taken over the period of hospitalization. **Methods:** Verapamil and metabolites were identified by LC-MS/MS. Metabolites have been previously recognized after mouse liver microsomal incubation and added to the data library. **Results:** Seven verapamil metabolites were identified after mouse liver microsomal incubation. Five of them were found in serum samples. Kinetics of verapamil and its main metabolites (norverapamil and N-desalkylverapamil) in serum samples revealed 3 stages: increase during the 1st day, stability during 3 days and decrease on 5th and 6th days. **Conclusion:** The present case demonstrates the importance of toxicological screening in the diagnosis of drugs overdose. The stagnation of serum levels during 3 days could be explained by intoxication with a sustained-release formulation of verapamil.

Key words: Verapamil, acute intoxication, toxicological screening, LC-MS/MS

Reçu le 19 janvier 2012, accepté après modifications le 5 avril 2012

Publication en ligne le 22 juin 2012

* Correspondance : Sabine Cohen, sabine.cohen@chu-lyon.fr

1 Introduction

Un criblage toxicologique réalisé pour suspicion d'une intoxication par bisoprolol chez un patient en état de choc et présentant des anomalies du rythme cardiaque a permis de mettre en évidence une intoxication par vérapamil. Le vérapamil appartient à la famille des inhibiteurs calciques. Les inhibiteurs calciques bloquent les canaux calciques lents impliqués dans la genèse et la conduction du potentiel d'action dans le tissu contractile cardiaque et les cellules musculaires lisses vasculaires. Le vérapamil est utilisé comme anti-angoreux, anti-arythmique et anti-hypertenseur. Il subit un métabolisme hépatique intense avec une biodisponibilité de 10 à 20 % après une administration orale unique [1,2]. Pas moins de 69 métabolites du vérapamil ont été identifiés [3], dont le norvérapamil, métabolite actif pouvant être retrouvé à des concentrations sériques voisines voire supérieures à celles du vérapamil [2,4]. En cas d'intoxication, les demi-vies d'élimination du vérapamil et du norvérapamil sont augmentées [5,6].

L'objectif de ce travail a été d'établir la cinétique sanguine du vérapamil et de ses principaux métabolites pendant 6 jours dans un cas d'intoxication aiguë. Les métabolites n'étant pas présents dans la base de données du criblage toxicologique, une partie du travail a consisté à les mettre en évidence par incubation avec des microsomes hépatiques de souris.

2 Description du cas

Un homme de 29 ans est adressé par le SAMU en soins intensifs cardiologiques pour perte de connaissance, hypotension et anomalies du rythme cardiaque. À l'admission, le patient présente une hypotension artérielle résistante au remplissage nécessitant l'instauration de noradrénaline (2 mg/h), une hypoxémie nécessitant de l'oxygène entre 2 et 5 L/min. L'électrocardiogramme montre un bloc sino-auriculaire avec une bradycardie à 50 bpm.

Ses antécédents médicaux rapportent une hypersomnie idiopathique traitée par modafinil (Modiodal®), une cardiomyopathie d'origine indéterminée traitée par perindopril (Coversyl®) et des migraines traitées par frovatriptan (Isimig®). Le bilan biologique réalisé à l'admission rapporte une hypokaliémie (2,9 mmol/L), une insuffisance rénale aiguë (urémie = 8,8 mmol/L et créatininémie = 180 µmol/L) et une hypocalcémie (2,08 mmol/L). La fonction hépatique est normale. Devant la persistance de l'hypotension, de la dobutamine est ajoutée à la noradrénaline.

Face à un état de choc sans argument pour un sepsis, une intoxication médicamenteuse est suspectée. L'interrogatoire de l'entourage, réalisé le 2^e jour (J2), révèle que sa femme possède une prescription de bisoprolol. Une recherche sanguine de bisoprolol est donc demandée en urgence au laboratoire de Toxicologie. Cette recherche, réalisée par criblage en chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem, ne met pas en évidence de bisoprolol mais retrouve

du vérapamil en concentration toxique (1,7 mg/L ; valeurs thérapeutiques : 0,02–0,25 mg/L [7,8]).

Le patient n'étant pas intubé, le lavage gastrique n'est pas envisagé. À J2 après l'admission, le patient est transféré en Réanimation Médicale pour suivi de l'hypotension artérielle et de l'hypoxémie. La dobutamine est arrêtée à J2 devant l'absence de dysfonction myocardique identifiée à l'échocardiographie. Le rythme cardiaque est redevenu normal, sans trouble de conduction. L'état de choc est en lien avec une vasoplégie. Les posologies de noradrénaline sont diminuées à partir de J2 jusqu'à un arrêt à J4. Les anomalies biologiques évoluent favorablement avec correction de l'hypokaliémie à J2, de l'insuffisance rénale aiguë à J3 et de l'hypocalcémie à J4 après une chute de la calcémie à 1,80 mmol/L à J2. À J4, le dosage de vérapamil sérique révèle une concentration de 1,7 mg/L, soit un taux stable par rapport à J2. Après sevrage de l'oxygène, le patient sort à J5.

L'interrogatoire du patient n'apporte pas de réponse sur l'origine de l'intoxication au vérapamil ; le patient niant toute prise volontaire. Il est conclu un état de choc associant de façon prédominante une vasoplégie et une bradycardie. La seule cause retrouvée est une intoxication par vérapamil dont l'origine reste inconnue : soit volontairement par le patient et ce, de façon plus ou moins consciente, soit suite à un acte de malveillance à son égard.

Le lendemain de sa sortie (J6), le patient se présente de nouveau au Service des Urgences pour douleurs thoraciques, céphalées, cervicalgies. L'observation révèle une bradycardie à 40 bpm, justifiant une hospitalisation en service de Cardiologie. Un dosage de vérapamil est réalisé et rapporte une concentration à 0,1 mg/L. La bradycardie est considérée par les cardiologues comme un effet tardif de l'intoxication par vérapamil forme à libération prolongée (LP). Les médecins concluent qu'il n'y a pas de lien entre la bradycardie observée et la symptomatologie ayant conduit de nouveau le patient à l'hôpital.

3 Matériel et méthodes

3.1 Réactifs

Le vérapamil (Isoptine® 5mg/2mL solution injectable) est obtenu auprès d'Abbott (Rungis, France). L'acétone, le bicarbonate d'ammonium, le formiate d'ammonium, le NADPH et le glucose-6-phosphate proviennent de chez Sigma-Aldrich (Saint-Quentin-Fallavier, France). Les étalons internes (prazepam-D5 et haloperidol-D4) sont achetés chez LGC Promochem (Molsheim, France). L'acétonitrile, l'isopropanol et l'acide formique sont de qualité pour HPLC et sont fournis par Carlo Erba (Val de Reuil, France). L'eau utilisée est purifiée extemporanément à l'aide du système Elix (Millipore, Molsheim, France).

Les microsomes sont obtenus par centrifugation différentielle de tissu hépatique de souris non induites.

3.2 Incubation avec les microsomes

Le milieu d'incubation comprend 1,25 µg/mL de vérapamil avec 0,9 mg/mL de protéines microsomales dans un tampon phosphate (pH7,4 ; 200 mmol/L) en présence d'un système régénérant (NADPH, H⁺, glucose-6-phosphate, G6PDH). L'incubation est réalisée à 37 °C pendant 2 h sous agitation lente [9]. Les échantillons (400 µL) sont prélevés toutes les 15 min de 0 à 120 min puis la réaction est arrêtée par précipitation par 500 µL d'acétonitrile froid. Après ajout des étalons internes (100 µL de prazepam-D5 et haloperidol-D4 à 1 mg/L), les échantillons sont injectés dans le système chromatographique.

3.3 Préparation des échantillons sanguins

Les échantillons sanguins sont déprotéinisés avant extraction en ligne. En bref, les étalons internes sont ajoutés à 400 µL de sérum. Après précipitation des protéines par 500 µL d'acétonitrile, les échantillons sont centrifugés. Le surnageant (200 µL) est transféré dans un flacon en verre et 50 µL sont injectés dans le système chromatographique.

3.4 Analyse par HPLC-MS/MS

3.4.1 Extraction en ligne et conditions chromatographiques

L'injection est effectuée par un passeur CTC automatisé ThermoPAL[®] (ThermoFisher). Le système chromatographique est équipé de 2 pompes quaternaires ACCELA Pump[®] (ThermoFisher) : une pompe dédiée à l'extraction en ligne, l'autre pompe à la chromatographie séparative. L'extraction en ligne est réalisée avec la technologie TurboFlow (ThermoFisher) dont le principe est détaillé par Mueller *et al.* [10,11]. L'extraction est effectuée sur 2 colonnes en série : Cyclone[®] (50 × 0,5 mm, ThermoFisher) et C18XL[®] (50 × 0,5 mm, ThermoFisher). Les composés sont séparés sur une colonne Hypersil Gold PFP[®] (100 × 3 mm, 3 µm, ThermoFisher).

L'extraction en ligne utilise du bicarbonate d'ammonium pH8 dans l'eau pour le chargement de l'échantillon. Les molécules déposées sur la colonne TurboFlow sont éluées par un mélange composé de formiate d'ammonium 10 mM + acide formique 0,1 % dans de l'eau et d'acide formique 0,1 % dans de l'acétonitrile. Cette même phase délivrée selon un gradient est utilisée pour réaliser la séparation chromatographique. Les colonnes d'extraction et la colonne séparative sont rincées avec un mélange acétonitrile/isopropanol/acétone (70/20/10). Le gradient et les débits utilisés sont adaptés de la publication de Mueller *et al.* [10]. La durée du criblage est de 32 min.

3.4.2 Spectrométrie de masse

Le spectromètre de masse est un modèle LXQ[®] (ThermoFisher) muni d'une source électrospray et d'un analyseur de type trappe ionique linéaire. Les paramètres de la

source électrospray sont les suivants : température du capillaire : 275 °C, *sheath* gaz : 30, *auxillary* gaz : 8, *spray* voltage : 5 kV, *capillary* voltage : 4 V pour l'ionisation positive et -4 V pour l'ionisation négative. L'analyse est réalisée alternativement entre les modes positif et négatif. L'énergie de collision appliquée est de 35 eV. La fourchette de masse examinée couvre 128 à 1100 Da.

3.4.3 Logiciel d'identification et de quantification

L'identification automatique des composés est effectuée par le logiciel ToxID[®] v2.1.1 (ThermoFisher) par comparaison des temps de rétention et des spectres de masse MS² par rapport à une bibliothèque contenant 324 molécules mères et métabolites. La quantification du vérapamil est réalisée au moyen d'une gamme d'étalonnage (0,1 à 5 mg/L) en prenant le prazepam-D5 comme étalon interne. En l'absence des standards, les concentrations sériques des métabolites ne peuvent être déterminées. Les rapports ((surface pic molécule d'intérêt)/(surface pic étalon interne)) sont calculés.

4 Résultats

4.1 Métabolisation *in vitro* du vérapamil

Les temps de rétention, les masses de l'ion parent et des principaux fragments sont résumés dans le tableau I. Les structures du vérapamil et des métabolites mis en évidence sont présentées en figure 1.

Sept métabolites du vérapamil, identifiés de (A) à (G), sont mis en évidence dans les surnageants des échantillons incubés et sont ajoutés à la base de données du criblage toxicologique. L'identification est effectuée par comparaison des masses de l'ion parent et des fragments avec les données de la littérature [3,12,13]. Les 4 métabolites O-déméthylés (B) présentent la même masse d'ion parent et le même temps de rétention ; ils ne peuvent pas être différenciés. Il en est de même pour leurs métabolites secondaires (C) et pour les métabolites hydroxylés (G).

4.2 Évolution *in vivo* du vérapamil et des principaux métabolites

La recherche du vérapamil et de ses métabolites dans le sérum du patient est réalisée quotidiennement pendant les 6 jours d'hospitalisation. L'évolution des concentrations sériques en vérapamil est présentée en tableau II. Cinq métabolites sont retrouvés dans les échantillons sériques : norvérapamil (A), métabolites O-déméthylés (B), N-desalkylvérapamil (D), un métabolite secondaire du N-desalkylvérapamil (E) et métabolites hydroxylés (G). Les rapports de surface des pics en fonction du temps sont présentés en figure 2. Les métabolites (B) et (E) étant retrouvés en quantités très faibles, leurs données ne sont pas représentées.

Tableau I. Métabolites du vérapamil mis en évidence après incubation avec des microsomes hépatiques de souris.

Composé	Formule	Biotransformation	Tr (min)	[M + H] ⁺	Fragments
Vérapamil	C ₂₇ H ₃₈ N ₂ O ₄		13,3	455	303, 260, 165, 150
A	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₄	N-déméthylation	13,0	441	289, 260, 165, 150
B	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₄	O-déméthylation sur cycle A ou B	12,1	441	303, 291, 260, 248, 165, 151
C	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₄	Double déméthylation : N- + O- sur cycle A	11,9	427	277, 260, 234, 165, 151
D	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	N-déalkylation = perte C ₁₀ H ₁₂ O ₂	10,1	291	260, 248, 177, 151
E	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	N-déalkylation + N-déméthylation	9,8	277	243, 234, 177, 151
F	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	N-déalkylation + O-déméthylation	9,3	277	246, 234
G	C ₂₇ H ₃₈ N ₂ O ₅	Hydroxylation cycle B	12,1	471	291, 260, 248, 181

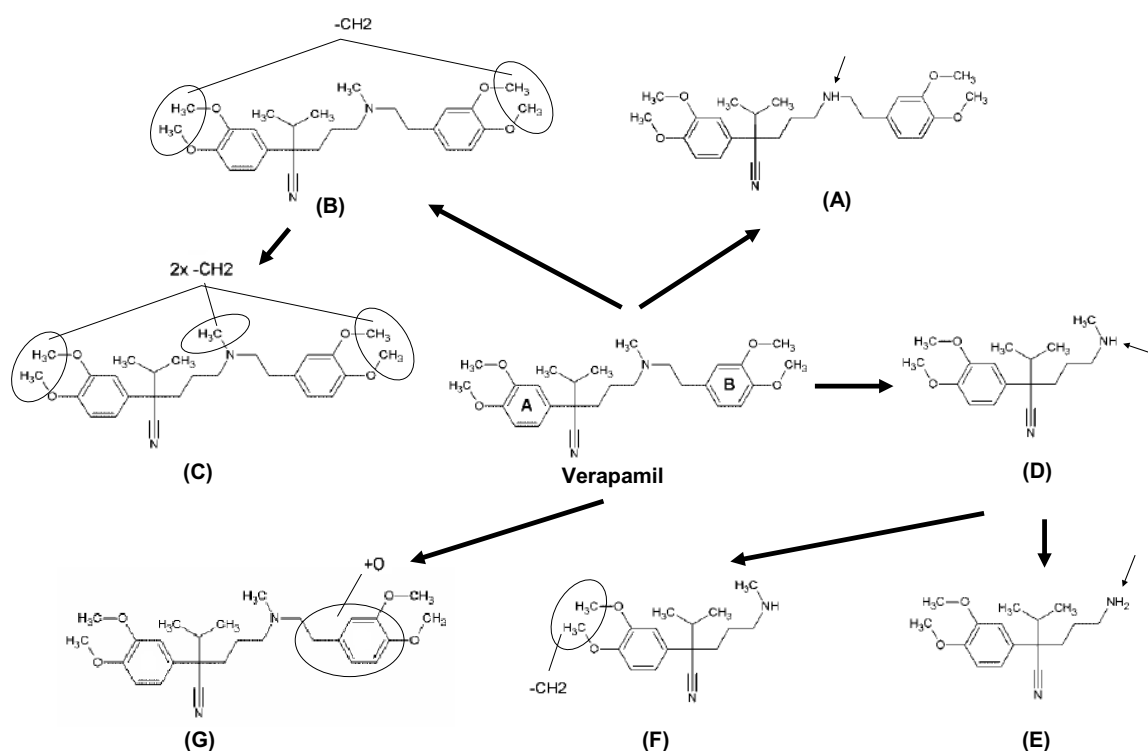


Fig. 1. Structures du vérapamil et des métabolites mis en évidence après incubation avec des microsomes hépatiques de souris.

5 Discussion

Le cas d'intoxication rapporté dans ce travail montre l'intérêt du criblage toxicologique. En effet, devant un état de choc en lien principalement avec une vasoplégie sans sepsis identifié et associé à l'entrée avec un trouble de conduction, une intoxication médicamenteuse est suspectée. L'interrogatoire de l'entourage fait évoquer une intoxication par bisoprolol. C'est la réalisation du criblage toxicologique qui permet de mettre en évidence le vérapamil et d'établir le diagnostic d'intoxication.

Le vérapamil est un anticalcique fréquemment utilisé en cardiologie. Les cas d'intoxications, certes rares, sont en augmentation et sont associés à une mortalité élevée [14,15]. La

Tableau II. Évolution des concentrations sériques en vérapamil au cours de l'hospitalisation.

Dates	[Vérapamil] (mg/L)
J1	1,0
J2	1,7
J3	1,7
J4	1,7
J5	0,4
J6	0,1

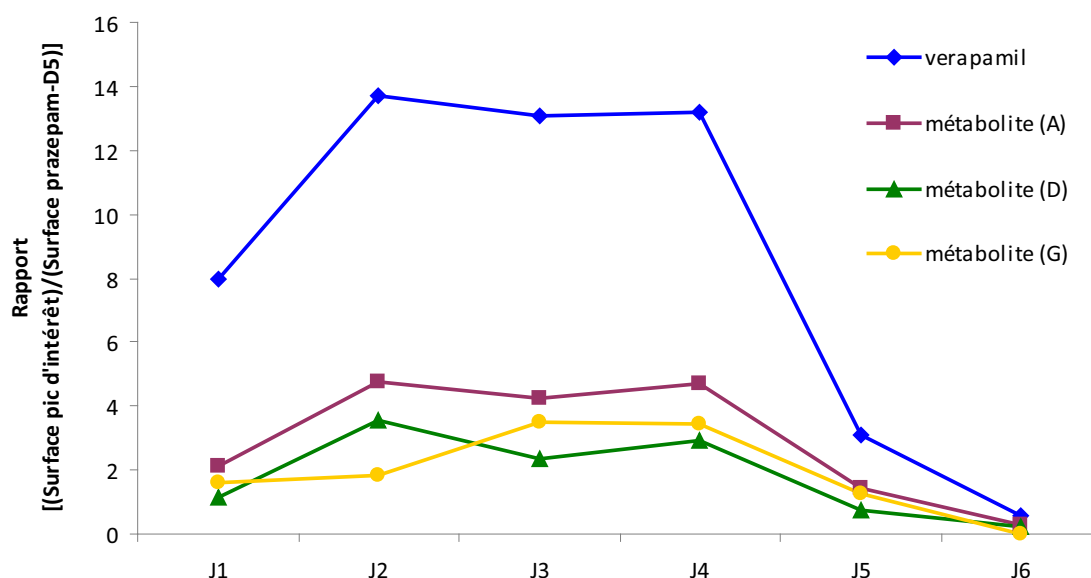


Fig. 2. (Couleur dans la version en ligne) Évolution des rapports de surface *in vivo* du vérapamil et des principaux métabolites au cours de l'hospitalisation.

symptomatologie de l'intoxication par vérapamil associe des effets vasculaires (collapsus par vasoplégie) et cardiaques (bradycardie, troubles de conduction voire choc cardiogénique) [1,16]. L'étude hémodynamique est donc utile pour comprendre le mécanisme du choc et adapter le traitement [17].

Après administration par voie orale, le vérapamil est absorbé à plus de 90 % et subit un fort effet de premier passage hépatique avec une biodisponibilité de 10 à 20 %. Les 2 principales voies métaboliques sont la N-déméthylation (40 %) et la N-déalkylation (33 %) [3,18]. Les pourcentages de vérapamil et norvérapamil retrouvés dans les urines sont très faibles : respectivement 2 % et 1 % [19]. Les formulations de vérapamil correspondent à des racémiques. Les 2 énantiomères R-(+) et S-(-) présentent des propriétés pharmacocinétiques différentes. Le métabolisme du vérapamil est stéréosélectif avec l'énantiomère S-(-) sujet à un effet de premier passage deux fois plus important que l'énantiomère R-(+) [2,20].

Pour les formulations de vérapamil à libération immédiate, le pic de concentration est atteint en 1 à 2 h et les demi-vies d'élimination sont de 4,5 à 9,6 h pour le vérapamil et de 5 à 9 h pour le norvérapamil [2,5]. Celles-ci sont allongées en cas d'intoxication : 15 h pour le vérapamil, 21 h pour le norvérapamil [5] ; vraisemblablement à cause d'une saturation des mécanismes d'absorption [5]. Pour les formes LP, le pic de concentration est atteint en 6 h et la demi-vie d'élimination du vérapamil est d'environ 11 h. L'allongement s'explique principalement par la formation de pharmaco-bezoards ou bezoards médicamenteux. Les pharmaco-bezoards sont composés du médicament et/ou de son véhicule et sont retrouvés dans le tractus digestif et entraînent un allongement de la phase d'absorption du médicament [21]. Le vérapamil sous sa forme LP est connu pour induire la formation de pharmaco-bezoards [21,22]. Ainsi, des concrétions de vérapamil ont été retrouvées dans le contenu gastrique

lors d'une autopsie réalisée 60 h après admission chez une patiente ayant ingéré des quantités non connues de vérapamil et d'opipramol [23].

Dans le cas rapporté dans cet article, nous retrouvons les signes cliniques classiquement décrits dans la littérature au cours d'intoxication aiguë par vérapamil. L'hypotension artérielle peut résulter à la fois d'une baisse de la contractilité myocardique et d'une vasodilatation artérielle [6]. La bradycardie et les troubles de conduction sont dus à la dépression des nœuds sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire [6,24]. Une hyperglycémie est fréquemment rapportée par diminution de la sécrétion d'insuline, secondaire à une inhibition de l'influx de calcium dans les cellules β du pancréas [6,23,24]. Une acidose métabolique peut être provoquée par une hypoperfusion [24]. L'hypokaliémie n'a pas de mécanisme connu. Des présentations cliniques tardives sont observées en cas d'intoxication avec une forme LP ; l'hypotension pouvant apparaître jusqu'à 24 h après ingestion [23,24].

L'évolution des taux sanguins de vérapamil chez le patient montre une croissance entre J1 et J2, puis un plateau pendant 3 jours avant une décroissance aux 5^e et 6^e jours. L'évolution des taux sériques des métabolites montre une cinétique comparable avec un plateau pendant 3 jours puis une décroissance. Très peu de données sont disponibles sur les paramètres pharmacocinétiques du vérapamil et de ses métabolites en cas d'intoxication avec une forme à libération prolongée. Tracqui *et al.* rapportent le décès d'un patient ayant ingéré 7,2 g de vérapamil LP. Le suivi des concentrations sériques de vérapamil montre des taux stables allant de 0,8 mg/L à 1,2 mg/L pendant les 40 h d'hospitalisation [4]. Below *et al.* rapportent le décès d'une patiente ayant ingéré des quantités non connues de vérapamil LP associé à un antidépresseur tricyclique (opipramol). Ils observent une augmentation de la concentration en

vérapamil pendant les 40 premières heures d'hospitalisation pour atteindre 2,8 mg/L, avant une décroissance à la 60^e heure (2,3 mg/L). La cinétique n'est pas poursuivie suite au décès de la patiente [23]. Toute augmentation des concentrations sanguines d'un médicament au cours du temps en absence d'administration doit faire suspecter une intoxication avec une forme LP et la présence de pharmaco-bezoards.

Il est intéressant de noter qu'un découplage entre les concentrations sériques en vérapamil et les posologies de noradrénaline administrées au patient est observé. Ainsi, les posologies de noradrénaline sont diminuées à partir de J2 et ce jusqu'à J4 alors que les concentrations sériques en vérapamil sont à leur maximum. Il en est de même pour les taux des principaux métabolites du vérapamil.

En conclusion, le cas rapporté dans cet article montre la place du criblage toxicologique comme outil diagnostique dans les cas de suspicion d'intoxication médicamenteuse. Il n'y a pas actuellement de consensus concernant une valeur pronostique de la concentration plasmatique en vérapamil à l'admission [1, 25]. Néanmoins, c'est un paramètre pouvant être utile au clinicien pour la décision du maintien d'une surveillance médicalisée.

Conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

- Hofer CA, Smith JK, Tenholder MF. Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. *Am J Med.* 1993; 95(4): 431–438.
- Sawicki W, Janicki S. Pharmacokinetics of verapamil and its metabolite norverapamil from a buccal drug formulation. *Int J Pharm.* 2002; 238(1-2): 181–189.
- Rousu T, Herttuainen J, Tolonen A. Comparison of triple quadrupole, hybrid linear ion trap triple quadrupole, time-of-flight and LTQ-Orbitrap mass spectrometers in drug discovery phase metabolite screening and identification *in vitro* – amitriptyline and verapamil as model compounds. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2010; 24: 939–957.
- Tracqui A, Tournoud C, Kintz P, Villain M, Kummerlen C, Sauder P, Ludes B. HPLC/MS findings in a fatality involving sustained-release verapamil. *Hum Exp Toxicol.* 2003; 22: 515–521.
- Buckley CD, Aronson JK. Prolonged half-life of verapamil in a case of overdose: implications for therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 1995; 39: 680–683.
- Oe H, Taniura T, Ohgitani N. A case of severe verapamil overdose. *Jpn Circ J.* 1998; 62: 72–76.
- Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. *Clin Pharmacokinet.* 1998; 34: 457–482.
- Follath F, Ha HR, Schütz E, Bühler F. Pharmacokinetics of conventional and slow-release verapamil. *Br J Clin Pharmacol.* 1986; 21: 149–153.
- Guitton J, Buronfosse T, Desage M, Flinois JP, Perdrix JP, Brazier JL, Beaune P. Possible involvement of multiple human cytochrome P450 isoforms in the liver metabolism of propofol. *Br J Anaesth.* 1998; 80: 788–795.
- Mueller DM, Duretz B, Espourteille FA, Rentsch KM. Development of a fully automated toxicological LC-MSⁿ screening system in urine using online extraction with turbulent flow chromatography. *Anal Bioanal Chem.* 2010; 400: 89–100.
- Mueller DM, Rentsch KM. Online extraction LC-MSⁿ method for the detection of drugs in urine, serum and heparinized plasma. *Toxichem Krimtech.* 2011; 78(Special Issue): 324–328.
- Sun L, Zhang SQ, Zhong DF. *In vitro* identification of metabolites of verapamil in rat liver microsomes. *Acta Pharmacol Sin.* 2004; 25(1): 121–128.
- Wallis M, Thum T, Levsen K, Borlak J. Metabolism of verapamil: 24 new phase I and phase II metabolites identified in cell cultures of rat hepatocytes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chrom B.* 2003; 798: 265–274.
- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Heard SE. 2007 annual report of the american association of poison control centers' national poison data system (npds): 25th annual report. *Clin Toxicol (Phila).* 2008; 46(10): 927–1057.
- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 annual report of the american association of poison control centers' national poison data system (npds): 26th annual report. *Clin Toxicol (Phila).* 2009; 47: 911–1084.
- Salhanick SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf.* 2003; 26: 65–79.
- Lapostolle F, Bourdain F, Adnet F, Benaissa A, Muszynski J, Baud F. Intoxication aiguë par le vérapamil. Proposition d'une stratégie de prise en charge thérapeutique. *Ann Fr Anesth Réanim.* 2000; 19: 607–610.
- Choi DH, Shin WG, Choi JS. Drug interaction between oral atorvastatin and verapamil in healthy subjects: effects of atorvastatin on the pharmacokinetics of verapamil and norverapamil. *Eur J Clin pharmacol.* 2008; 64: 445–449.
- Toffoli G, Robieux I, Fantin D, Gigante M, Frustaci S, Nicolosi GL, De Cicco M, Boiocchi M. Non-linear pharmacokinetics of high-dose intravenous verapamil. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44: 255–260.
- Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of calcium antagonists. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1992; 22(6): 416–433.
- Buckley N, Dawson A, Reith D. Controlled release drugs in overdose: clinical considerations. *Drug Safety.* 1995; 12(1): 73–84.
- Buckley N, Dawson AH, Howarth D, Whyte IM. Slow-release verapamil poisoning. Use of polyethylene glycol whole-bowel lavage and high-dose calcium. *Med J Aust.* 1993; 158(3): 202–204.
- Below E, Bockholdt B, Hoffmann U. Fatal overdose with sustained-release verapamil and opipramol: a case report. *Toxichem Krimtech.* 2011; 78: 347–352.
- Buckley N, Dawson A, Whyte I. Calcium channel blockers. *Medicine.* 2007; 35(11): 599–602.
- Mégarbane B, Karyo S, Abidi K, Delhotal-Landes B, Aout M, Sauder P, Baud FJ. Predictors of mortality in verapamil overdose: usefulness of serum verapamil concentrations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011; 108: 385–389.