

INTOXICAȚIA ACUTĂ GRAVĂ CU PROPAFENONĂ – ABORDARE DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ

Asist. Univ. Dr. Cristina Iolanda Vivisenco, Prof. Dr. Coriolan Emil Ulmeanu
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București
Catedra Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Propafenona este un medicament antiaritmice care are ca mecanism principal de acțiune blocarea canalelor de sodiu din miocard. Ingestia unei doze toxice de propafenonă determină prin intermediul efectului stabilizator de membrană un tablou clinic deosebit de grav cu răsunet cardiovascular, neurologic și metabolic, uneori cu potențial letal. Autorii prezintă cazul unei paciente în vârstă de 13 ani internată pentru tulburare de conducere cardiacă, convulsii și comă, după ce a ingerat voluntar o doză toxică de propafenonă. Pacienta a fost tratată cu succes cu bicarbonat de sodiu administrat intravenos și măsuri suportive. Autorii menționează și cele mai noi informații din literatură privind abordarea terapeutică a intoxicației cu propafenonă.

Cuvinte cheie: propafenonă, intoxicație, copil, efect stabilizator de membrană

INTRODUCERE

Propafenona este un medicament antiaritmice blocant al canalelor de sodiu, aparținând clasei IC Vaughan-Williams, cu efecte slabe β -blocante și calciu-blocante. În prezent, propafenona este utilizată îndeosebi în tratamentul tahiaritmiilor supra-ventriculare, atât la adult, cât și la copil. (1)

Deși propafenona este un medicament disponibil în multe țări, inclusiv în România, în literatură sunt raportate puține cazuri de intoxicație acută la vârstă pediatrică.

PREZENTARE DE CAZ

O pacientă în vârstă de 13 ani a fost transferată în spitalul nostru dintr-o altă unitate medicală pentru tulburare de ritm cardiac, hipotensiune arterială, comă și convulsii. Cu 2 ore anterior prezentării în prima unitate medicală, pacienta a ingerat în scop suicid 13 comprimate conținând 150 mg propafenonă (doza totală 1950 mg), medicamente ce aparțineau unui membru al familiei. Pacienta era somnolentă cu scor Glasgow 11 și următorii parametri vitali: temperatură 36,3°C, frecvență respiratorie 20 R/

min, saturație arterială în oxigen măsurată prin pulsoximetrie (SaO₂) 86%, alură ventriculară 61 bpm, tensiune arterială 70/40 mmHg. Pe traseul de electrocardiogramă (EKG) se constată alternanță de ritm sinus și joncțional, cu alură ventriculară cuprinsă între 55 și 70 bpm, lărgirea complexelor QRS (240-280 ms), bloc atrioventricular (BAV) gradul I (intervalul pR măsoară 240-280 ms în perioadele de ritm sinus) și alungirea intervalului QT (durata intervalului QT corectat (QTc) 600-700 ms) (Figura 1). S-au efectuat următoarele gesturi terapeutice: lavaj gastric, administrare de cărbune activat pe sondă nazogastrică, montarea a două linii venoase periferice, una pentru perfuzie cu ser fiziologic și una pentru perfuzie cu dopamină 5 μ g/kgc/min. Starea de conștiență a pacientei s-a alterat progresiv și a prezentat un episod de convulsii tonicoclonice generalizate care a fost cupat prin administrare de diazepam intravenos. S-a decis intubarea oro-traheală și ventilarea mecanică. S-a luat legătura telefonic cu personalul medical din secția Toxicologie-Terapie Intensivă a spitalului nostru, care a recomandat administrarea unui bolus de bicarbonat de sodiu în doză de 1 mmol/kgc și transferul urgent interspitalicesc. Pacienta a ajuns

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Iolanda Cristina Vivisenco, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, Bd. Iancu de Hunedoara nr. 30-32, sector 1, București
e-mail: iolanda.vivisenco@gmail.com

în Unitatea Primiri Urgențe (UPU) a spitalului nostru la 5 ore după ingestie în stare critică, inconștientă, hipotonă, intubată orotraheal și ventilată mecanic, cu pupile midriatice, slab reactive, cianoză perioronazală și a extremităților. Evaluarea funcțiilor vitale arăta: temperatură 36,4°C, frecvență respiratorie 14 R/min, SaO₂ 75%, alură ventriculară 74bpm, tensiune arterială 75/50 mmHg. EKG înregistrată la sosirea în UPU evidențiază ritm joncțional accelerat cu alură ventriculară 85 bpm, complex QRS larg (140 ms) și interval QT lung (QTc 530 ms) (Figura 2). Analizele de laborator efectuate în UPU au arătat acidoză metabolică; probele renale, hepatice precum și troponina I, creatinkinaza-MB și peptidul natriuretic cerebral erau în limite normale (Tabelul 1). S-a efectuat examen toxicologic rapid al urinei, care nu a detectat barbiturice, amfetamine, cocaină, metamfetamine, ecstasy, opiacee, antidepressive triciclice sau marijuana. Testul a fost pozitiv pentru benzodiazepine, utilizate pentru cuparea crizei de convulsii. Pacienta a fost internată în secția de Terapie Intensivă unde s-a continuat administrarea de soluții cristalinoide (soluție Ringer, ser fiziologic) și dopamină 5 μg/kgc/min pentru corectarea hipotensiunii. S-a repetat administrarea de

bicarbonat de sodiu 1 mmol/kgc în bolus. La 4 ore de la internare starea generală s-a ameliorat, coma s-a superficializat, iar parametrii hemodinamici erau în limite normale: alură ventriculară 90 bpm, tensiunea arterială 109/60 mmHg. Analizele de laborator au obiectivat dispariția acidozei (Tabelul 1), iar traseul EKG era normal. La 6 ore de la internare pacienta era prezentă în mediu, respira spontan și s-a decis detubarea. La 20 de ore de la internare a fost transferată în secția Toxicologie cu stare generală ameliorată, echilibrată respirator și cardiovascular (alură ventriculară 90 bpm, tensiune arterială 100/50 mmHg). Pacienta a fost evaluată psihologic, primind recomandarea de a urma consiliere psihiatrică în ambulator. În ziua 5, parametrii biologici, EKG și examenul ecocardiografic erau în limite normale, pacienta fiind externată în stare bună, fără sechele.

DISCUȚII

Propafenona, similar celorlalți agenți farmacologici din clasa I Vaughan-Williams, acționează la nivelul miocardului prin blocarea canalelor de sodiu, interferând astfel cu faza 0 a potențialului de

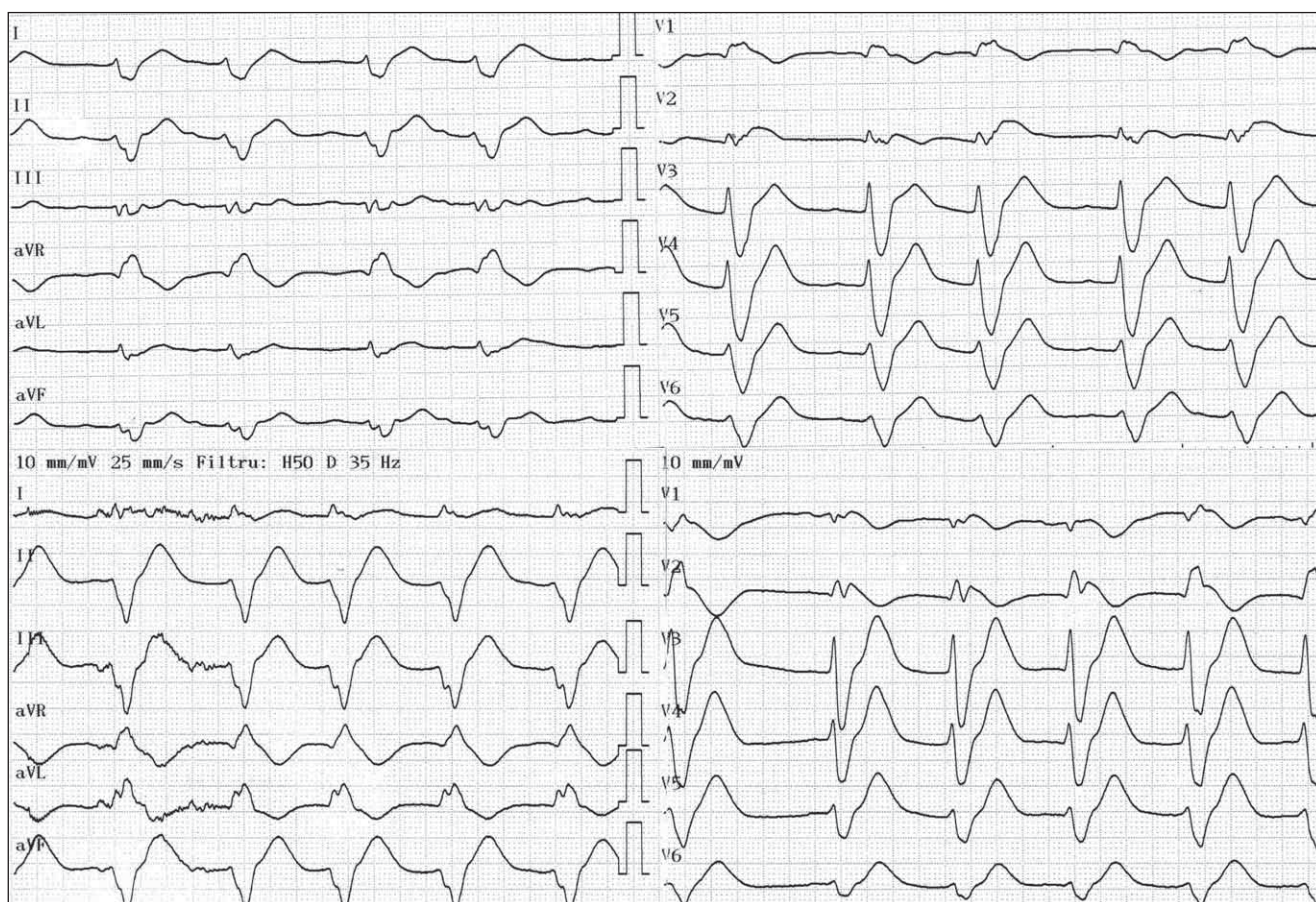


FIGURA 1. Ritm sinusal alternând cu ritm joncțional, BAV gradul I, complexe QRS largi și interval QT lung

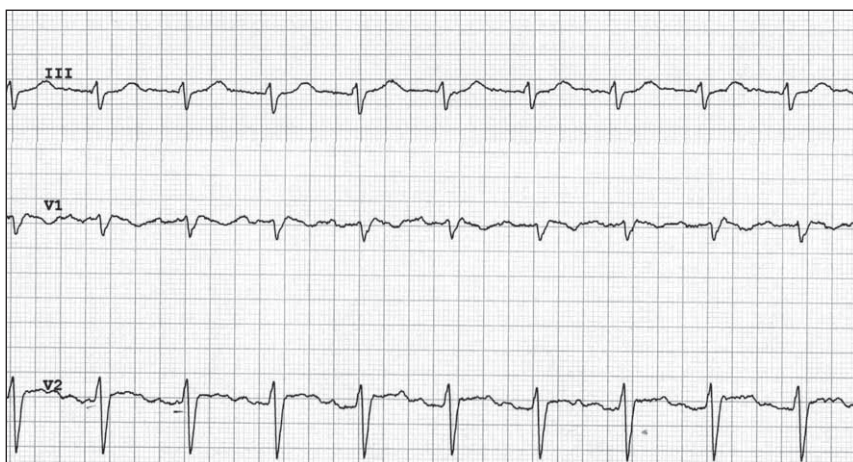


FIGURA 2. Ritm joncțional accelerat cu complexe QRS largi și interval QT lung

TABELUL 1. Analize de laborator

	Interval de referință	La internare	La 4 ore de la internare	La 24 de la internare
pH	7,35-7,45	7,17	7,50	7,43
Exces de baze (mmol/l)	-3 – +3	-9,5	3,5	1,5
Bicarbonat (mmol/l)	18-23	16	28	25
Uree (mg/dl)	10-50	17	15	18
Creatinină (mg/dl)	0,5-1,2	0,7	0,6	0,6
ALT (U/L)	0-40	24	28	24
AST(U/L)	0-48	26	31	24
CK-MB (ng/ml)	0-4,3	1	-	-
Troponina-I (ng/ml)	0-0,4	0,05	-	-
BNP(pg/ml)	0-100	27,9	-	-
Sodiu (mmol/l)	136-145	134	134	139
Potasiu (mmol/l)	3,5-5,1	3,5	3,5	3,0
Clor (mmol/l)	98-107	110	110	98

ALT – alanin aminotransferaza; AST – aspartat aminotransferaza; CK-MB – creatinkinaza-MB (miocardică); BNP – peptidul natriuretic cerebral

acțiune. Acest mecanism este cunoscut în literatură ca efect chinidin-like, efect stabilizator de membrană sau efect anestezic local. (2) Spre deosebire de medicamentele antiaritmice din clasele IA și IB, propafenona nu influențează durata potențialului de acțiune și nici faza de repolarizare. (2,3) În plus, propafenona are și efecte slabe β -blocante și calciu-blocante. (1,4)

Intoxicația cu propafenonă a fost raportată în literatură în cazul ingestiei unor doze de 1.800-9.000 mg. Nivelul seric terapeutic este 400-1.100 ng/ml, în timp ce nivelul seric toxic este 1.100-2.000 ng/ml. (4) În cazul pacientei noastre, cunoșteam doza ingerată pe baza anamnezei, dar nu am avut posibilitatea de a doza nivelul seric de propafenonă.

Ingestia unei doze toxice de propafenonă afectează funcția de conducere intracardiacă, ceea ce se traduce prin modificările traseului EKG: lărgirea complexului QRS, aplatizarea undelor T, alungirea

intervalului pR și a intervalului QTc. Aceste modificări pot precipita aritmii ventriculare grave (tahicardie ventriculară, torsada vârfurilor, fibrilație ventriculară) și preced șocul cardiogenic și stopul cardiac. (3,4,5)

Coma și convulsiile complică tabloul clinic al intoxicației cu propafenonă. Nu este complet cunoscut mecanismul prin care propafenona produce afectare neurologică. Aceasta ar putea fi explicată prin hipotensiunea arterială ce apare secundar tulburării de conducere intracardiacă, cauzând hipoperfuzie cerebrală. Hipoxia și acidoza secundare convulsiilor pot agrava manifestările cardiotoxice. (3,4,6,7) Pacienta noastră a prezentat un unic episod de convulsii tonicoclonice generalizate ce a fost cupat prin administrare de diazepam.

Rar, în tabloul clinic al intoxicației cu propafenonă au fost semnalate hemoliză, agranulocitoză, ataxie, afectare hepatică și pulmonară. (6,8) Nu am

observat nici unul din aceste efecte în cazul prezentat.

Nu există antidot specific în intoxicația cu propafenonă, măsurile suportive fiind prioritare: securizarea căilor aeriene, obținerea unei linii venoase și monitorizarea activității electrice cardiace. (2) Decontaminarea gastrointestinală prin lavaj gastric și administrare de cărbune activat va fi luată în considerare în prima oră de la ingestie, doar dacă pacientul este asimptomatic, altfel existând risc de aspirație. (8,9) În cazul nostru, s-a efectuat lavaj gastric și s-a administrat cărbune activat în momentul prezentării în prima unitate medicală, la 2 ore de la ingestie. Creșterea eliminării toxicului prin măsuri de epurare extrarenală este inutilă, deoarece propafenona are un volum mare de distribuție și se leagă puternic de proteinele plasmatiche. (2,3)

Administrarea de bicarbonat de sodiu este indicată dacă se constată lărgirea complexului QRS pe EKG, prezența tulburărilor de ritm sau de conducere și/sau a hipotensiunii arteriale. Bolusuri de 1-2 mmol/kgc vor fi administrate repetat, până când pacientul devine stabil hemodinamic, cu dispariția aritmiei și a convulsiilor. Valoarea țintă a pH-ului seric este 7,50-7,55. Alcalinizarea favorizează pasajul transmembranar al sodiului, contracarând efectul stabilizator de membrană al toxicului (2,3) Pacienta noastră a necesitat administrarea a 2 bolusuri de 1 mmol/kgc bicarbonat de sodiu, ulterior constatându-se ameliorarea tabloului clinic și normalizarea traseului EKG.

Hipotensiunea arterială care nu răspunde la perfuzarea inițială de soluții cristaloide beneficiază de administrarea de catecolamine intravenos. Instalarea șocului cardiogenic necesită măsuri suplimentare, invazive: balon de contrapulsăție intraaortic sau

asistență circulatorie periferică (bypass cardiopulmonar). (2,3) În cazul nostru, hipotensiunea s-a corectat cu perfuzie cu ser fiziologic și soluție Ringer și perfuzie cu dopamină.

În literatură sunt raportate mai multe tentative experimentale de tratament în intoxicația cu propafenonă. Perfuzia cu emulsii lipidice a fost propusă în cazurile refractare de intoxicație gravă cu medicamente liposolubile cu efect stabilizator de membrană. (3) Utilizarea acestora în intoxicația cu propafenonă a fost deja raportată, studii suplimentare fiind necesare pentru a stabili eficacitatea emulsiilor lipidice. (10,11) Datorită efectului β -blocant al propafenonei, s-a încercat utilizarea glucagonului, cunoscut antidot al intoxicației cu medicamente antagoniste ale receptorilor β -adrenergici. (12,13) Eficacitatea administrării unor doze mari de insulină concomitent cu o perfuzie cu glucoză a fost demonstrată pentru intoxicația cu agenți β -blocați și blocați ai canalelor de calciu. Asemănarea de structură dintre propafenonă și acești agenți poate reprezenta un argument pentru utilizarea acestei terapii în intoxicația cu propafenonă. (8)

CONCLUZII

Intoxicația cu propafenonă, deși rar raportată în literatură la vârstă pediatrică, este o situație gravă, amenințătoare de viață. Diagnosticul precoce, monitorizarea cardiacă și măsurile suportive sunt pași esențiali în gestionarea acestei intoxicații. În lipsa unui tratament specific, administrarea de bicarbonat de sodiu și-a demonstrat eficacitatea în ameliorarea tulburărilor de conducere și ritm cardiac, care semnează gravitatea intoxicației.

Mențiune: Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU) 2007-2013, finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/107/1.5/S/82839.

Severe acute propafenone poisoning – diagnosis and therapeutic approaches

Cristina Iolanda Vivisenco, Coriolan Emil Ulmeanu

*“Grigore Alexandrescu” Emergency Children’s Hospital, Bucharest
Pediatrics Department,*

“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

ABSTRACT

Propafenone is an antiarrhythmic drug which blocks myocardial sodium channels as the main mechanism of action. Ingestion of a toxic dose of propafenone induces through the membrane stabilizing effect a clinical presentation with cardiovascular, neurological and metabolic expression, sometimes life-threatening. The authors present the case of a 13 year old female patient admitted for cardiac conduction abnormalities, seizures and coma after intentional ingestion of a toxic dose of propafenone. The patient was successfully treated with intravenous sodium bicarbonate therapy and supportive measures. The authors mention also the latest information from the literature regarding the management of propafenone poisoning.

Key words: propafenone, poisoning, child, membrane stabilizing effect

INTRODUCTION

Propafenone is a sodium channel-blocking antiarrhythmic drug, belonging to Vaughan-Williams class IC, with a weak β - and calcium channel-blocking effect. Currently, propafenone is used mainly in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias, in both adults and children. (1)

Although propafenone is a medicine available in many countries, including Romania, few cases of acute poisoning in pediatric age group are reported in the literature.

CASE PRESENTATION

A 13 year old female patient was transferred to our hospital from another medical facility for dysrhythmia, hypotension, coma and seizures. 2 hours prior to her presentation in the first medical facility, the patient ingested 13 tablets containing propafenone 150 mg (total dose 1950 mg) in a suicide attempt, drugs belonging to a family member. The patient was drowsy with Glasgow coma score of 11 and the following vital parameters: temperature 36.3°C, respiratory rate 20 R/min, arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry (SaO₂) 86%, heart rate 61 bpm, blood pressure 70/40 mmHg. The electrocardiogram (ECG) showed sinus rhythm alternating with junctional rhythm and heart rate between 55 and 70 bpm, QRS complexes widening (240-280 ms), 1st degree atrioventricular (AV) block (PR interval measures 240-280 ms in the periods of sinus rhythm) and QT interval prolongation (corrected QT interval (QTc) duration 600-700 ms)

(Figure 1). The following therapeutic gestures were performed: gastric lavage, administration of activated charcoal via nasogastric tube, placement of two peripheral venous lines, one for normal saline infusion and one for dopamine infusion 5 μ g/kg/min. The patient had progressive impairment of consciousness and a generalized tonic-clonic seizure that was stopped with intravenous diazepam. Endotracheal intubation and mechanical ventilation were decided. A telephone call was made to get in contact with the medical staff from the Toxicology-Intensive Care Department of our hospital, which recommended one bolus of intravenous sodium bicarbonate 1mmol/kg and urgent interhospital transfer. The patient arrived in our hospital emergency unit (EU) 5 hours after ingestion in critical condition, unconscious, hypotonic, intubated and mechanically ventilated, with mydriatic and minimally reactive pupils, perioral and limbs cyanosis. Assessment of vital functions showed: temperature 36.4°C, respiratory rate 14 R/min, SaO₂ 75%, heart rate 74 bpm, blood pressure 75/50 mmHg. The ECG recorded on arrival in EU highlighted accelerated junctional rhythm with heart rate 85bpm, wide QRS complex (140 ms) and long QT interval (QTc 530 ms) (Figure 2). Laboratory tests performed in EU showed metabolic acidosis; kidney and liver function tests were within normal ranges, so were troponin I, creatine kinase MB and brain natriuretic peptide (Table 1). The urine toxicology screening did not detect barbiturates, amphetamines, cocaine, methamphetamines, ecstasy, opiates, tricyclic antidepressants or marijuana. The test was positive for benzodiazepines, used to stop the seizures. The pa-

tient was admitted in the Intensive Care Unit where the administration of crystalloid solutions (Ring-er's solution, normal saline) and dopamine $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ was continued to correct hypotension. A bolus of sodium bicarbonate $1\text{ mmol}/\text{kg}$ was repeated. 4 hours after admission, the general condition improved, coma became superficial and hemodynamic parameters were in the normal ranges: heart rate 90 bpm , blood pressure $109/60\text{ mmHg}$. The laboratory tests objectified the resolution of acidosis (Table 1), and the ECG was normal. 6 hours after ad-

mission, the patient was conscious and spontaneously breathing, so she was extubated. 20 hours after admission she was transferred to the Toxicology Department in fair condition, with balanced respiratory and cardiovascular parameters (heart rate 90 bpm , blood pressure $100/50\text{ mmHg}$). A psychological evaluation was performed and counseling in an outpatient psychiatric service was recommended. On day 5, the biological parameters, ECG and echocardiography were normal, the patient being discharged in good condition without sequelae.



FIGURE 1. Sinus rhythm alternating with junctional rhythm, 1st degree AV block, wide QRS complexes and long QT interval

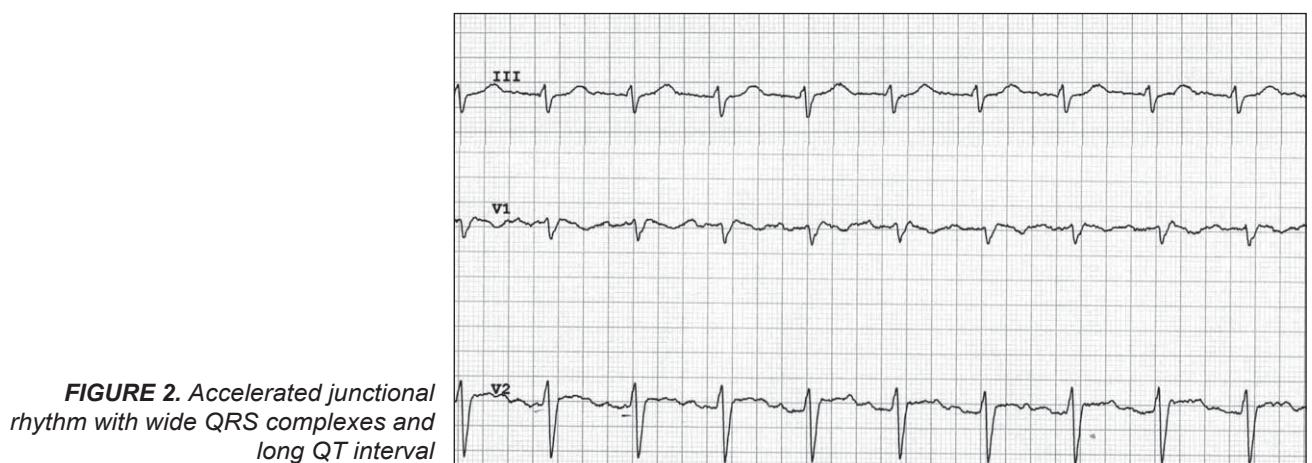


FIGURE 2. Accelerated junctional rhythm with wide QRS complexes and long QT interval

TABLE 1. Laboratory tests

	Reference ranges	At admission	4 hours after admission	24 hours after admission
pH	7,35-7,45	7,17	7,50	7,43
Base excess (mmol/l)	-3 – +3	-9,5	3,5	1,5
Bicarbonate (mmol/l)	18-23	16	28	25
BUN (mg/dl)	10-50	17	15	18
Creatinine (mg/dl)	0,5-1,2	0,7	0,6	0,6
ALT (U/L)	0-40	24	28	24
AST (U/L)	0-48	26	31	24
CK-MB (ng/ml)	0-4,3	1	-	-
Troponina-I (ng/ml)	0-0,4	0,05	-	-
BNP (pg/ml)	0-100	27,9	-	-
Sodium (mmol/l)	136-145	134	134	139
Potassium (mmol/l)	3,5-5,1	3,5	3,5	3,0
Chloride (mmol/l)	98-107	110	110	98

BUN – blood urea nitrogen, ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; CK-MB – creatine kinase MB (miocardial); BNP – brain natriuretic peptide.

DISCUSSION

Propafenone, similar to other pharmacological agents in Vaughan-Williams class I, acts in the myocardium by blocking sodium channels, thereby interfering with the phase 0 of the action potential. This mechanism is known in the literature as quinidine-like effect, membrane stabilizing effect or local anesthetic effect. (2) Unlike antiarrhythmic drugs of class IA and IB, propafenone does not influence the action potential duration and the repolarization phase. (2,3) In addition, propafenone has also weak β - and calcium blocking effects. (1,4)

Propafenone poisoning has been reported in the literature in case of ingested doses of 1,800-9,000 mg. Therapeutic serum ranges are 400-1,100 ng/ml, while toxic serum ranges are 1,100-2,000 ng/ml. (4) In our patient, we knew the dose ingested by medical history, but we couldn't determine serum concentration of propafenone.

Ingestion of a toxic dose of propafenone affects the cardiac conduction function, which is expressed by changes in the ECG pattern: QRS complexes widening, T wave flattening, prolongation of the PR interval and QTc interval. These changes can precipitate severe ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia, torsades de pointes, ventricular fibrillation) which are prior to cardiogenic shock and cardiac arrest. (3,4,5)

Coma and seizures complicate the clinical presentation of propafenone poisoning. Is not well understood the mechanism by which propafenone causes neurologic injury. This could be explained by arterial hypotension occurring after cardiac con-

duction disturbances, causing cerebral hypoperfusion. Hypoxia and acidosis secondary to seizures may worsen cardiotoxic manifestations. (3,4,6,7) Our patient experienced a single episode of generalized tonic-clonic seizures, which has been stopped by diazepam administration.

Occasionally, in the clinical presentation of propafenone poisoning have been reported hemolysis, agranulocytosis, ataxia, liver and lung injury. (6,8) We did not notice any of these effects in this case.

There is no specific antidote for propafenone poisoning, supportive measures having priority: securing the airway, establishing a venous line and monitoring cardiac electrical activity. (2) Gastrointestinal decontamination by gastric lavage and administration of activated charcoal will be considered in the first hour after ingestion, only if the patient is asymptomatic, otherwise there is risk of aspiration. (8,9) In our case, the gastric lavage and the administration of activated charcoal were performed when the patient arrived in the first medical facility, 2 hours after ingestion. Enhancement of drug elimination by extrarenal epuration techniques is useless because propafenone has a large volume of distribution and strong plasma protein binding. (2,3)

Administration of sodium bicarbonate is indicated if QRS complex widening is noticed on ECG, rhythm or conduction disturbances and/or hypotension occur. Boluses of 1-2 mmol/kg will be administered repeatedly until the patient is hemodynamically stable, with the disappearance of arrhythmias and seizures. Target range for serum pH is between

7.50 and 7.55. Alkalinization induces the transmembrane passage of sodium, counteracting toxic membrane stabilizing effect. (2,3) Our patient required 2 boluses of 1 mmol/kg sodium bicarbonate, afterwards clinical improvement and normalization of ECG were noticed.

Arterial hypotension unresponsive to initial infusion of crystalloid solution benefits from intravenous administration of catecholamines. In case of cardiogenic shock additional invasive measures are required: intraaortic balloon counterpulsation or peripheral circulatory support (cardiopulmonary bypass). (2,3) In our case, hypotension was corrected with normal saline and Ringer's solution infusion and dopamine infusion.

In literature several attempts of experimental treatment in propafenone poisoning are reported. Intravenous fat emulsion therapy has been proposed in refractory cases of severe poisoning with liposoluble drugs with membrane stabilizing effect. (3) Their use in propafenone poisoning has already been reported, further studies are needed to establish the efficacy of fat emulsions. (10,11) Due to

propafenone β -blocking effect, glucagon – known antidote for β -adrenergic receptor antagonists poisoning, has been used. (12,13) Efficacy of an insulin overdose associated with glucose infusion has been demonstrated for β - and calcium channel blockers poisoning. The similarity in structure between propafenone and these agents may be an argument for using this therapy in propafenone poisoning. (8)

CONCLUSION

Propafenone poisoning, although rarely reported in literature in pediatric age group, is a serious and life-threatening condition. Early diagnosis, cardiac monitoring and supportive measures are essential steps in the management of this poisoning. In the absence of a specific treatment, administration of sodium bicarbonate has demonstrated effectiveness in improving cardiac rhythm and conduction disturbances, which sign the severity of the poisoning.

Acknowledgement: This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD) 2007-2013, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/107/1.5/S/82839.

REFERENCES

1. Ravi Kishore AG, John Camm A. – Guidelines for the Use of Propafenone in Treating Supraventricular Arrhythmias. *Drugs*, 1995; 50:250-262
2. Kolecki P. – Sodium Channel-Blocking Antidysrhythmics. In Brent J, Wallace KL, Burkhart KK et al. *Critical Care Toxicology Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*, 1st ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005:437-434
3. Mégarbane B. – Intoxications par les stabilisants de membrane. In Baud F, Hantson P, Thabet H. *Intoxications aiguës*. Paris: Springer-Verlag, 2013; 97-116
4. Clarot F, Goullé JP, Horst M et al. – Case report: fatal propafenone overdoses. Case reports and a review of the literature. *J Analyt Toxicol*, 2003; 27:595-599
5. Acar E, Duran L, Sahin Y et al. – Malign Arrhythmia Development Due to Propafenone Over Dose: a Case Report. *Tr J Emerg Med* 2012; 12(4):191-194
6. Arslan ED, Solakoglu GA, Yilmaz F et al. – Acute Propafenone Toxicity Discovered after Unknown Onset of Symptoms. *Br J Med Med Res*, 2013; 3(4):1030-1033
7. Saz EU, Ucar SK, Ulger Z et al. – Successful treatment of suicidal mega dose of propafenone intoxication — a case report. *Kardiol Pol*, 2010; 68(11):1284-1285
8. Bayram B, Dedeoglu E, Hocaoglu N et al. – Propafenone-induced cardiac arrest: full recovery with insulin, is it possible? *Am J Emerg Med*, 2013; 31(2):457.e5-457.e7
9. Koppel C, Oberdisse U, Heinemeyer G. – Clinical Course and Outcome in Class IC Antiarrhythmic Overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1990; 28(4):433-444
10. Ten Tusscher BL, Beishuizen A, Girbes AR et al. – Intravenous fat emulsion therapy for intentional propafenone intoxication. *Clin Toxicol (Phila)*, 2011; 49(7):701
11. Jacob J, Heard K. – Second case of the use of intravenous fat emulsion therapy for propafenone toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011; 49(10):946-947
12. Wożakowska-Kapłon B, Stępień-Walek A. – Propafenone overdose: cardiac arrest and full recovery. *Cardiol J*, 2010; 17:619-622
13. Ovaska H, Ludman A, Spencer EP et al. – Propafenone poisoning – a case report with plasma propafenone concentrations. *J Med Toxicol*, 2010; 6(1):37-40