

Bulletin d'information toxicologique

Volume 30, numéro 3

Novembre 2014

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

COMITÉ ÉDITORIAL

Pierre-André Dubé, rédacteur en chef

Pharmacien et responsable scientifique en toxicologie clinique
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

René Blais, rédacteur adjoint

Directeur médical
Centre antipoison du Québec

Katia Raby, secrétaire à la rédaction

Agente administrative
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie
Institut national de santé publique du Québec

Le Bulletin d'information toxicologique est disponible intégralement en format électronique sur le Portail Toxicologie Clinique de l'Institut national de santé publique du Québec à l'adresse suivante : <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

ISSN : 1927-0801 (EN LIGNE)

©Gouvernement du Québec (2014)

LA NITROGLYCÉRINE TOPIQUE POUR LE TRAITEMENT DES LÉSIONS ATTRIBUABLES À L'ADMINISTRATION DE VASOPRESSEURS

Marjorie Friesen, B. Sc. Pharm.

Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill

RÉSUMÉ

Étant donné les ruptures d'approvisionnements en phentolamine, l'utilisation de la nitroglycérine topique comme solution thérapeutique de rechange pour les cas de lésions attribuables à une vasoconstriction causée par l'administration de vasopresseurs s'avère intéressante. Ces lésions sont dans la majorité des cas le résultat d'une injection accidentelle s'étant produite avec un auto-injecteur d'épinéphrine ou d'une extravasation de vasopresseurs. Dans le cas d'injections accidentelles s'étant produites avec des auto-injecteurs d'épinéphrine, plusieurs études de cohortes, de séries de cas et d'études de cas suggèrent que la nitroglycérine topique permet d'obtenir une disparition complète des symptômes. Les données sur l'usage de la nitroglycérine topique lors d'une extravasation de vasopresseurs sont plus limitées. Les cas relevés, tous des cas d'extravasation de dopamine qui touchent presque qu'exclusivement des nouveau-nés, démontrent aussi un bénéfice clinique avec la nitroglycérine topique. Cependant, son efficacité comparativement à celle de la phentolamine reste inconnue. De plus, les questions au sujet de la dose optimale à utiliser, de la forme à privilégier et du délai maximal d'administration à respecter demeurent sans réponse.

INTRODUCTION

Le mésylate de phentolamine injectable est commercialisé sous forme d'ampoules de 1 ml et est offert à des concentrations de 5 mg/ml ou de 10 mg/ml. Les ruptures dans l'approvisionnement de ces deux formulations ont contribué à susciter un intérêt dans la détermination des agents alternatifs permettant de traiter l'extravasation des vasopresseurs et les lésions attribuables à la vasoconstriction. Une solution thérapeutique de rechange connue est la terbutaline. L'efficacité de cette substance, un sympathomimétique agoniste pur des récepteurs β_2 -adrénergiques, a été démontrée pour le traitement des lésions d'extravasation causées par la dopamine et la dobutamine, et l'injection accidentelle s'étant produite avec un auto-injecteur d'épinéphrine.⁽¹⁾ Malheureusement, la terbutaline n'est pas une option de traitement disponible au Canada, puisque qu'elle n'y est pas commercialisée présentement. Quant à la nitroglycérine, elle pourrait constituer une solution de rechange valable à l'utilisation de la phentolamine grâce à ses propriétés vasodilatatrices. Les données appuyant le recours à la nitroglycérine topique pour cette indication seront présentées dans cet article.

MÉTHODOLOGIE

Une revue de la littérature a été effectuée au moyen des moteurs de recherche *Medline* (1 946 au 9 octobre 2014) et *Embase* (1 974 au 8 octobre 2014) à l'aide des mots-clés suivants : *dopamine*, *dobutamine*, *phenylephrine*, *noradrenalin*, *norepinephrine*, *adrenalin*, *epinephrine*, *glyceryl trinitrate*, *nitroglycerin*, *extravasation*, *drug extravasation*, *injection site*

extravasation, infiltration, dermal necrosis, necrosis, tissue ischemia, ischemia, et ischaemia. L'analyse des références des articles sélectionnés a permis de relever des citations supplémentaires. Une recherche sur *Google Scholar* a aussi été réalisée le 9 octobre 2014 à l'aide des combinaisons de mot-clés suivantes : *extravasation et nitroglycerine, auto-injector et nitroglycerin.*

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Vasopresseurs et blessures attribuables à la vasoconstriction

Les différences dans la structure moléculaire des vasopresseurs (comme l'épinéphrine, la norépinéphrine, la dopamine, la dobutamine et la phényléphrine), expliquent la variabilité de leur affinité pour les récepteurs α -adrénergiques et β -adrénergiques.^(2,3) Lors d'une extravasation ou d'une infiltration des vasopresseurs, les tissus environnants sont exposés à des concentrations élevées de ces agents. L'exposition à ces agents entraîne une stimulation directe des récepteurs α -adrénergiques, causant un vasospasme dans les vaisseaux de petit calibre et perturbant ainsi la circulation sanguine distale. Il y a alors une augmentation de la pression hydrostatique, ce qui accentue davantage l'effusion du vasopresseur dans les tissus.

Selon l'importance de l'exposition, la gravité des manifestations cliniques pourra varier de symptômes mineurs jusqu'à des lésions tissulaires importantes, incluant l'ischémie, la desquamation et la nécrose pouvant nécessiter une intervention chirurgicale ou une amputation.⁽⁴⁾ Les auto-injecteurs d'épinéphrine sont munis d'une seringue à ressort qui, lorsqu'elle est activée, émet une dose fixe de 0,15 mg ou de 0,3 mg d'épinéphrine.⁽⁵⁾ Les injections digitales accidentelles lors de la manipulation de ces auto-injecteurs sont un phénomène relativement courant. En effet, en 2013, le Centre antipoison du Québec a reçu 173 appels concernant des injections accidentelles s'étant produites avec des auto-injecteurs d'épinéphrine.⁽⁶⁾ Heureusement, la prise en charge de ces expositions en ayant recours à des mesures non pharmacologiques et pharmacologiques est habituellement associée à de bons résultats cliniques.⁽⁷⁾ Des cas de desquamation et de nécrose attribuables à l'extravasation de norépinéphrine ont été notés dans la littérature médicale depuis l'introduction de cet agent sur le marché.⁽⁸⁾ L'abondance des cas d'extravasation de norépinéphrine relevés dans la littérature contraste avec le faible nombre de cas d'extravasation rapportés en ce qui concerne les autres agents vasopresseurs. La prédominance de rapports de cas d'extravasation de norépinéphrine pourrait être reliée à l'affinité de cet agent pour le récepteur α -1 ou encore à son usage fréquent.

Nitroglycérine topique

La nitroglycérine est un nitrate organique qui se transforme dans l'organisme en oxyde nitrique et active ainsi la guanylate cyclase, augmentant ainsi les concentrations intracellulaires de guanosine-3'5'-monophosphate cyclique (GMPc), ce qui entraîne une vasodilatation.⁽⁹⁾ Les effets antiangineux et hémodynamiques de la nitroglycérine sont le résultat d'une vasodilatation produite par cet agent au niveau des veines et des artères. Les patients traités avec de la nitroglycérine peuvent développer une tolérance à ce produit, et les doses plus élevées ainsi que les formulations ayant de plus longues demi-vies rendent les patients plus sensibles à ce phénomène.⁽¹⁰⁾ Des intervalles de 10 à 12 heures sans nitroglycérine sont suffisants pour rétablir une réponse thérapeutique.⁽¹¹⁾ La nitroglycérine est

bien absorbée par la peau intacte, et des formulations transdermiques sont offertes sous forme de pommade à 2 % et de timbres cutanés dont les débits de libération vont de 0,2 mg/heure à 0,8 mg/heure. L'effet antiangineux de la nitroglycérine en pommade apparaît dans les 30 à 60 premières minutes suivant son application, et cet effet persiste de 4 à 8 heures.^(9,10) Pour ce qui est des timbres cutanés, des études chez des volontaires sains ont démontré que les concentrations plasmatiques de la nitroglycérine atteignent un état d'équilibre 30 minutes après l'application du produit.⁽¹¹⁾ Les effets antiangineux du timbre se manifestent dans les 2 heures suivant son application et, lorsque le timbre est retiré, les taux sériques diminuent à des concentrations indétectables après 2 heures.⁽¹⁰⁾

Blessures lors de la manipulation des auto-injecteurs d'épinéphrine

Une revue systématique récente au sujet du traitement d'injections accidentelles s'étant produites avec des auto-injecteurs d'épinéphrine incluait quatre études de cohortes rétrospectives observationnelles, sept séries de cas et plusieurs observations cliniques. Les données de chacune des études de cohortes rétrospectives (n = 4 377) proviennent d'une revue d'expositions signalées aux centres antipoison américains. Dans l'étude qui comportait la plus grande cohorte, qui s'est déroulée sur une période de 13 ans (1994 à 2007), un total de 15 190 injections accidentelles s'étant produites avec des auto-injecteurs d'épinéphrine ont été revues. Le détail de la prise en charge n'était disponible que pour 4 101 cas (27 %), et, parmi ces cas, 29 % ont reçu un traitement pharmacologique sans que la nature de ce traitement soit précisée. De la même façon, dans les trois cohortes de moindre importance (n total = 276), un traitement non pharmacologique a été utilisé dans environ 76 % des cas. Dans ces petites cohortes, lorsqu'un traitement pharmacologique vasodilatateur était employé, les agents utilisés étaient la phentolamine (7 à 33 %), la nitroglycérine (13 à 19 %) et la terbutaline (0 à 8 %). Dans toutes les études de cohortes rétrospectives, lorsque le résultat clinique était documenté, une résolution complète était rapportée dans 100 % des cas.⁽⁷⁾ Des données additionnelles d'exposition ont été relevées dans la base de données de *Medwatch*, le programme de déclaration volontaire d'effets indésirables de la U.S. Food and Drug Administration (FDA). En effet, une recherche dans cette base de données sur les années 1969 à 2007 a permis de relever deux cas de dégantage nécessitant l'amputation d'un doigt.⁽¹²⁾ Les séries de cas et de rapports de cas (n total = 47) inclus dans la revue systématique contenaient moins d'informations sur les traitements non pharmacologiques. Cependant, l'utilisation de traitements vasodilatateurs était plus répandue, puisque 87 % des patients avaient reçu un traitement pharmacologique. Lorsqu'il était spécifié, l'agent vasodilatateur employé était la phentolamine dans 38 % des cas, la nitroglycérine dans 40 % des cas et la terbutaline dans 6 % des cas. Parmi les 19 rapports de cas où l'utilisation de la nitroglycérine était notée, cet agent était la seule intervention pharmacologique rapportée dans 9 de ces rapports. En ce qui concerne les cas où les résultats étaient connus, 99 % de ces cas se sont rétablis complètement. Dans un cas seulement, à la suite d'une exposition digitale, une douleur à l'avant-bras persistait un mois après l'incident.⁽¹³⁾ Le fait que le recours à un traitement vasodilatateur était plus fréquemment indiqué dans les observations cliniques et moins souvent dans les études de cohortes rétrospectives pourrait être explicable par un biais de publication en ce qui concerne les observations cliniques, les cas plus graves qui nécessitent un traitement ou les cas avec une présentation clinique inhabituelle étant plus susceptibles d'être publiés.

Un rapport détaillé de l'usage de la nitroglycérine était rarement présenté dans les études rétrospectives et les observations cliniques. En fait, la forme de nitroglycérine utilisée, soit la pommade ou le timbre, n'était souvent pas précisée. Cependant, il est essentiel de considérer la publication de Nagaraj *et al.* (2009) qui ont rédigé un rapport concret et détaillé de la prise en charge de sept patients, âgés de 13 à 68 ans, qui avaient manifesté des signes d'ischémie digitale 1 à 4 heures après une injection accidentelle s'étant produite avec un auto-injecteur d'épinéphrine. Deux timbres de nitroglycérine de 5 mg, libérant 0,2 mg/heure, avaient été employés pour les patients adultes et un timbre de 5 mg avait été utilisé chez les patients âgés de moins de 15 ans. Les timbres étaient placés à la base du doigt affecté, du côté palmaire. Une reperfusion avait été observée dans tous les cas dans les 2 premières heures suivant l'application, et 6 des 7 patients ont pu être retournés à leur domicile avec les timbres en place, et un suivi était fait le lendemain. Un patient a été admis en observation, et la perfusion sanguine était retournée à la normale chez ce patient après 14 heures. Une résolution complète a été observée dans tous les cas.⁽¹⁴⁾

L'efficacité de la nitroglycérine topique comparativement à celle de la phentolamine dans le traitement des blessures causées par les auto-injecteurs d'épinéphrine demeure inconnue, puisque ces deux agents n'ont jamais fait l'objet d'une étude comparative. La phentolamine et la nitroglycérine possèdent des mécanismes d'action différents, et ces deux traitements pourraient être considérés comme complémentaires. En effet, la phentolamine augmente la dose médiane de catécholamine nécessaire pour produire des vasospasmes par son activité d'antagoniste non sélectif des récepteurs α , alors que la nitroglycérine cause une vasodilatation induite par l'oxyde nitrique.⁽¹⁵⁾ L'effet de renversement de la vasoconstriction observé avec la phentolamine semble dépendre du moment de son administration. Chez l'humain, le délai le plus long rapporté pour une utilisation efficace de ce produit dans le traitement d'une injection accidentelle s'étant produite avec un auto-injecteur d'épinéphrine est de 13 heures.⁽⁴⁾ Dans le cas de la nitroglycérine topique, le début de l'effet thérapeutique devrait être plus long que celui noté avec une infiltration directe de phentolamine. Cependant, la durée de l'efficacité thérapeutique de la nitroglycérine pour cette indication demeure inconnue.

Dans une étude chez des volontaires humains, l'efficacité de l'injection intraartérielle de nitroprussiate de sodium, de nitroglycérine et de phentolamine pour renverser la vasoconstriction digitale induite par une injection intraartérielle de norépinéphrine a été comparée. Cette étude a démontré que la phentolamine produisait une augmentation plus importante du débit sanguin capillaire par rapport au nitroprussiate de sodium et à la nitroglycérine; tous ces agents vasodilatateurs avaient été administrés immédiatement après l'injection de norépinéphrine.⁽¹⁶⁾

Extravasation à la suite d'une infusion intraveineuse de vasopresseurs

Les données sur l'utilisation de la nitroglycérine topique pour traiter l'extravasation apparaissant à la suite d'une infusion de vasopresseurs sont limitées; seules quatre observations cliniques sur des infusions périphériques de dopamine ont été relevées dans la littérature. Wong *et al.* (1992) ont précisé avoir utilisé une dose de 4 mm/kg de poids corporel de pommade de nitroglycérine à 2 % chez deux nouveau-nés prématurés, le premier, né à 31 semaines de gestation pesait 1 565 g et le deuxième, né à 26 semaines de gestation pesait 650 g. La dose employée était comparable à une dose de 0,2 à 0,5 mcg/kg/minute par voie intraveineuse, ce dosage ayant été choisi pour éviter

l'hypotension artérielle. Dans le premier cas, le nouveau-né âgé de 4 jours avait reçu de la dopamine par un cathéter placé dans la veine antécubitale gauche. Une pâleur avait été observée d'abord sur une zone limitée au long de la veine, et par la suite, sur l'avant-bras antérieur, la fosse antécubitale, la face interne du bras, la région axillaire et la région supérieure latérale gauche de la poitrine. L'équipe médicale a alors cessé l'infusion de dopamine et l'a reprise à un autre endroit. Trente minutes après l'exposition, aucune amélioration n'ayant été observée au site initial, de la phentolamine avait été administrée. Étant donné que les manifestations cliniques continuaient de s'aggraver, de la nitroglycérine en pommade avait donc été appliquée plus d'une heure plus tard. Dans les 15 minutes suivant l'application de la pommade, une amélioration de la perfusion a été constatée dans la région affectée, et les manifestations cliniques s'étaient complètement résorbées après 2 heures. Aucun épisode d'hypotension systémique n'a été observé. Le second cas concernait un nouveau-né de 15 jours ayant subi une extravasation de dopamine au niveau de l'avant-bras. Cette extravasation s'est manifestée par de la pâleur et des signes d'ischémie le long de la veine, de l'avant-bras antérieur et de la face interne du bras. Le site d'infusion de la dopamine a alors été modifié, et la région affectée a été surélevée. Comme aucune amélioration ne survenait après 30 minutes, une pommade de nitroglycérine a été appliquée. Une amélioration de la couleur des tissus au site de l'extravasation, ainsi que de la perfusion, a été observée 8 heures après l'application de la pommade. Cependant, une partie des tissus demeurait ischémique. Pour cette raison, des doses additionnelles de nitroglycérine topique ont alors été appliquées à des intervalles de 8 heures. Durant ce temps, une légère diminution de la pression artérielle moyenne a été notée. Après 24 heures, la perfusion sanguine de la région affectée était retournée à la normale, et aucun signe de nécrose tissulaire n'était visible. Les auteurs mentionnent que d'autres facteurs auraient pu contribuer à la baisse de la pression artérielle observée chez ce patient durant le traitement avec de la nitroglycérine.⁽¹⁷⁾

Denkler *et al.* (1989) ont décrit le cas d'un nouveau-né de 1 800 g, né prématurément à 34 semaines de gestation, chez qui une extravasation de dopamine est survenue lors d'une infusion sur la face dorsale de la main, produisant de la blancheur et un gonflement progressif. Le cathéter a alors été retiré, et l'infusion a été reprise au niveau de la cheville gauche. Deux heures plus tard, comme l'œdème persistait, que la main demeurait blanche et qu'une nouvelle pâleur a été constatée au niveau du pied, l'équipe soignante a alors cessé l'infusion de dopamine et a appliqué une bande de pommade de 1 pouce de nitroglycérine à 2 % aux deux sites environ 9 heures après le début des symptômes. Quelques minutes plus tard, les extrémités sont redevenues roses et ont pris une apparence presque normale. Bien que les symptômes se soient atténués, une deuxième dose prophylactique de pommade de nitroglycérine a été appliquée. Aucune hypotension artérielle n'a été notée après les deux applications de nitroglycérine.⁽¹⁸⁾

Lors d'une autre observation clinique, on souligne une extravasation de dopamine au niveau de la face dorsale de la main chez un homme de 45 ans, accompagnée d'une acrocyanose et d'une enflure localisée. Le personnel médical a changé le cathéter périphérique pour une ligne centrale afin de continuer l'administration de dopamine, mais, le lendemain, la main était devenue froide et sombre, avec des changements suggérant un début de gangrène. Les auteurs rapportent avoir été prudents dans l'utilisation de la nitroglycérine sans fournir plus de détails concernant son administration. Les manifestations

cliniques chez ce patient se sont atténuées progressivement en une semaine, et aucune intervention chirurgicale n'a été nécessaire.⁽¹⁹⁾

CONCLUSION

Les données provenant d'études de cohortes rétrospectives et d'observations cliniques indiquent que la nitroglycérine topique est utilisée en pratique pour le traitement pharmacologique de cas d'injections accidentelles s'étant produites avec des auto-injecteurs d'épinéphrine. Cependant, plusieurs questions demeurent en ce qui concerne l'utilisation non approuvée de la nitroglycérine topique pour cette indication, comme la dose optimale chez les adultes et les patients pédiatriques, laquelle des deux formulations (pommade à 2 % ou timbres) est préférable, et le délai maximal à respecter pour administrer la nitroglycérine topique afin d'observer son efficacité. Dans les cas d'extravasations survenant lors de l'infusion de vasopresseurs, l'usage de la nitroglycérine topique n'a que rarement été rapporté, puisque seuls quatre cas ont été relevés dans la littérature. Tous ces cas concernaient une extravasation de dopamine suivant son administration par une voie périphérique, et 3 des 4 cas concernaient des nouveau-nés.

REMERCIEMENTS

L'auteur voudrait remercier madame Nushin Sadeghi, pharmacienne, pour sa contribution à la traduction de cet article de même que le docteur Martin Laliberté pour son assistance.

POUR TOUTE CORRESPONDANCE

Marjorie Friesen
Pharmacienne, Centre d'information pharmacothérapeutique
Département de pharmacie – site HRV, bureau R1.55B
Centre universitaire de santé McGill
687, avenue des Pins Ouest
Montréal (Québec) H3A 1A1
Courriel : marjorie.friesen@muhc.mcgill.ca

RÉFÉRENCES

- 1) Stier PA, Bogner MP, Webster K, Leikin JB, Burda A. Use of subcutaneous terbutaline to reverse peripheral ischemia. *Am J Emerg Med* 1999;17(1):91-94.
- 2) Bangash MN, Kong ML, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol* 2012;165(7):2015-33.
- 3) Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: a review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 2008;118(10):1047-56.
- 4) Reynolds PM, Maclaren R, Mueller SW, Fish DN, Kiser TH. Management of extravasation injuries: a focused evaluation of noncytotoxic medication. *Pharmacotherapy* 2014;34(6):617-32.
- 5) Twinject® 0.3 Auto-Injector/Twinject® 0.15 mg Auto-Injector. Dans : Association des pharmaciens du Canada. e-CPS [En ligne]. Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; 2014. [cité le 8 octobre 2014]. Disponible : <http://www.e-cps.ca>.

- 6) Letarte A (Conseillère en soins infirmiers, Centre antipoison du Québec, CSSS de la Vieille-Capitale). Communication personnelle [Par courriel]. 8 octobre 2014 [cité le 8 octobre 2014].
- 7) Wright M. Treatment after accidental injection with epinephrine autoinjector: a systematic review. *J Allergy Ther* 2014;5:3.
- 8) Ogelsby JE, Baugh JH. Tissue necrosis due to norepinephrine. *Am J Surg* 1968;115(3):408-12.
- 9) Kerins DM, Robertson RM, Roberston D., rédacteurs. Drugs used for the treatment of myocardial ischemia. Dans: Hardman JG, Limbird LE, Gillman AG, éditeurs. Goodman & Gillman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10^e éd. New York: McGraw-Hill; 2001 p. 843-70.
- 10) Nitrates. Dans : Association des pharmaciens du Canada. e-CPS [En ligne]. Ottawa (ON) : Association des pharmaciens du Canada; 2014 [cité le 8 octobre 2014]. Disponible : <http://www.e-cps.ca>.
- 11) Merck Canada inc. Nitro-Dur (Nitroglycerin Transdermal Patch) Product Monograph; 2011.
- 12) Simons FE, Edwards ES, Read EJ Jr, Clark S, Liebelt EL. Voluntary reported unintentional injections from epinephrine auto-injectors. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):419-23.
- 13) EIMaraghy MW, EIMaraghy AW, Evans HB. Digital adrenaline injection injuries: a case series and review. *Can J Plast Surg* 1998;6(4):196-200.
- 14) Nagaraj J, Reddy S, Murray R, Murphy N. Use of glyceryl trinitrate patches in the treatment of accidental digital injection of epinephrine from an autoinjector. *Eur J Emerg Med* 2009;16(4):227-8.
- 15) Hoffman BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. Dans: Hardman JG, Limbird LE, Gillman AG, éditeurs, Goodman & Gillman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10^e éd. New York: McGraw-Hill, p. 215-68.
- 16) Coffman JD, Cohen RA. Intra-arterial vasodilator agents to reverse human finger vasoconstriction. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41(5):574-9.
- 17) Wong AF, McCulloch LM, Sola A. Treatment of peripheral tissue ischemia with topical nitroglycerin ointment in neonates. *J Pediatr* 1992;121(6): 980-83.
- 18) Denkler KA, Cohen BE. Reversal of dopamine extravasation injury with topical nitroglycerin ointment. *Plast Reconstr Surg* 1989;84(5): 811-13.
- 19) Bhosdale GP, Shah VR. Extravasation injury due to dopamine infusion leading to dermal necrosis and gangrene. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28(4): 534-35.