

Sztywność karku i opistotonus u chorej z napadowym częstoskurczem z wąskimi zespołami QRS

Marek Kiliszek, Edward Koźluk, Piotr Łodziński, Agnieszka Piątkowska, Grzegorz Opolski

I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji
I Katedra i Klinika Kardiologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (6): 64-69

Opis przypadku

29-letnia kobieta z napadowym częstoskurczem przed-sionkowym została przyjęta do szpitala z powodu nawracających napadów arytmii (kilka epizodów dziennie). Napady częstoskurczu pojawiały się od wielu lat, przebiegały z ograniczeniem wydolności fizycznej, uczuciem silnego kołatania serca i ustępowały samoistnie. Rycina 1 przedstawia EKG spoczynkowe, a rycina 2 – EKG z częstoskurczem. W badaniu echokardiograficznym serca nie stwierdzono cech choroby strukturalnej serca. W wywiadzie pacjentka podawała ponadto zespół policystycznych jajników.

Pacjentce podano propafenon i.v. (100 mg, 2 mg/kg), uzyskując stabilizację rytmu serca, a następnie włączono propafenon doustnie w dawce 3×150 mg. W kolejnej dobie pacjentka zgłosiła złe samopoczucie i osłabienie (przy prawidłowym ciśnieniu i tętnie). W godzinach popołudniowych wystąpiła u niej sztywność karku i języka (dające zaburzenia mowy przy zachowanej świadomości – chora była spokojna i rzeczowa), a w końcu także opistotonus. W ciągu 4 godzin obserwowano kilka takich napadów – trwały ok. 5-10 minut. Między napadami nie stwierdzano deficytów neurologicznych – badanie neurologiczne było prawidłowe.

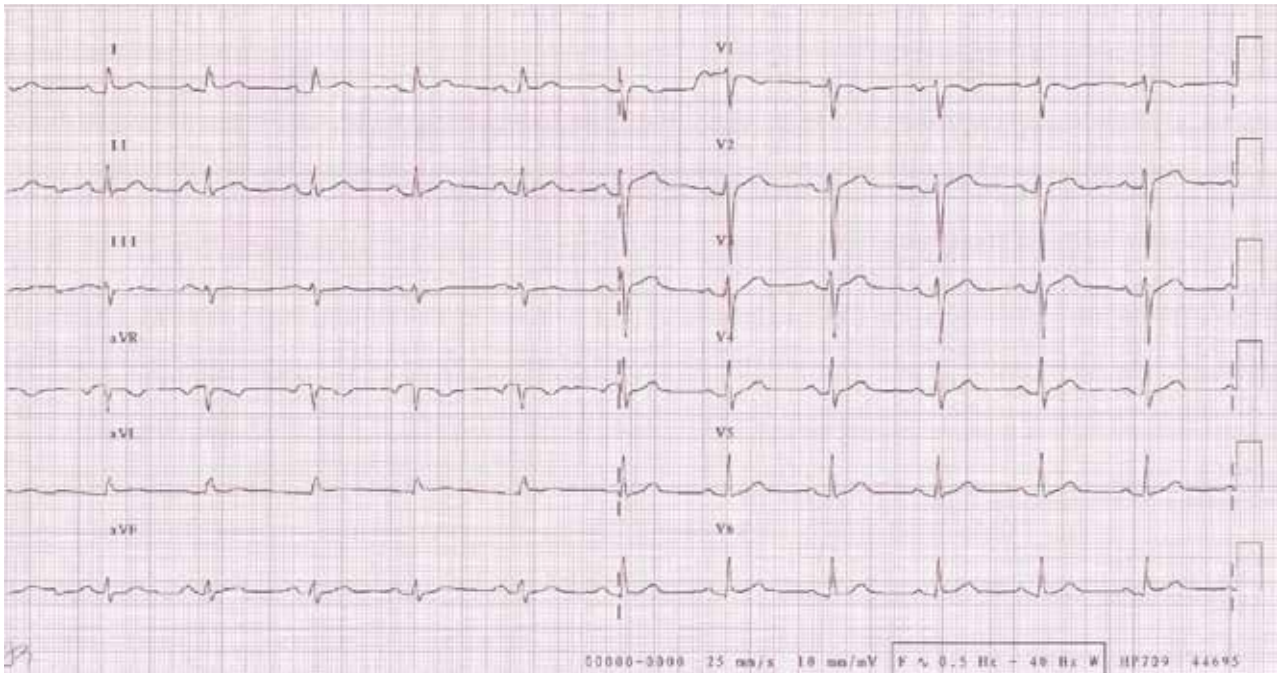
Diagnostyka różnicowa obejmowała:

- zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hipo- i hipernatremię, hipokaliemię, hipokalcemię, hipomagnezemię),

- hiperwentylację (zasadowicę oddechową),
- hipoglikemię,
- udar mózgu,
- napad padaczkowy,
- działania niepożądane leków.

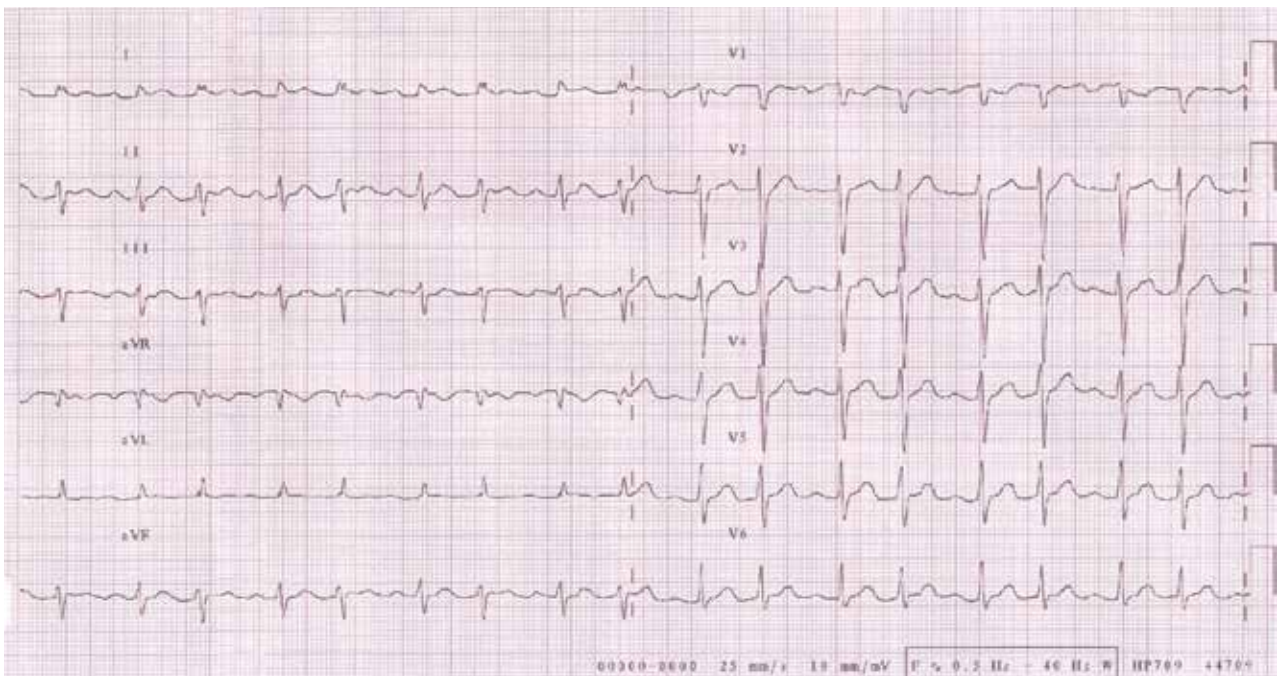
Konsultujący (po kilku godzinach) neurolog nie stwierdził istotnych nieprawidłowości, nie było wskazań do dalszej diagnostyki w kierunku udaru mózgu czy padaczki. Wynik gazometrii żyłnej przedstawia rycina 3. Nie było istotnych nieprawidłowości w zakresie równowagi kwasowo-zasadowej ani w stężeniach elektrolitów. Potwierdzono to kolejną serią wyników laboratoryjnych, w których stwierdzono następujące stężenia jonów: Na^+ 144,4 mmol/l, K^+ 4,15 mmol/l, Cl^- 103 mmol/l, Ca^{2+} 2,31 mmol/l, fosforany 1,37 mmol/l, Mg^{2+} 0,79 mmol/l. Przed uzyskaniem wyników badań stosowano empirycznie wlew soli fizjologicznej z dodatkiem Ca^{2+} i Mg^{2+} , uzyskując niewielką poprawę w zakresie dolegliwości.

Wykonano EKG (ryc. 4), które wykazało wyraźne wydłużenie odcinka PR (280 ms) i znaczne poszerzenie zespołu QRS (140 ms), czyli cechy toksycznego działania propafenonu. Lek odstawiono. W kolejnych dobach obserwowano poprawę samopoczucia chorej, sztywność karku się nie powtarzała. W 24-godzinym monitorowaniu EKG metodą Holtera obserwowano liczne napady częstoskurczu przedsionkowego. Powrócono do leczenia metoprololem, a następnie chorą zakwalifikowano do leczenia zabiegowego.



RYCINA 1

Wyjściowe EKG pacjentki (rytm zatokowy).



RYCINA 2

Częstokurcz przedsionkowy.

Omówienie

Propafenon to lek zaliczany do klasy IC leków antyarytmicznych wg podziału Vaughana Williamsa. Hamuje szybki prąd sodowy, zmniejsza amplitudę i zwalnia fazę 0 potencjału czynnościowego (depolaryzację) oraz znacznie wydłuża przewodzenie. Nie wpływa na czas trwania po-

tencjału czynnościowego, natomiast nieznacznie wydłuża okres refrakcji. Wykazuje również słabe właściwości beta-adrenolityczne, które u człowieka stanowią ok. 1/40 aktywności propanololu. W dużych dawkach propafenon blokuje także kanały wapniowe, wykazując ok. 1/75 potencjału werapamilu. Dostępność biologiczna propafenonu wynosi 5-50% i zależy głównie od uwarunkowanej

Wartości gazometrii		
pH	7,417	[7,350-7,450]
pCO ₂	39,6 mm Hg	[35,0-45,0]
pO ₂	38,0 mm Hg	[83,0-108]
SBE	1,0 mmol/l	[-3,0-3,0]
HCO ₃ ⁻	25,1 mmol/l	[22,0-26,0]
H ⁺	38,3 mmol/l	
Wartości oksymetrii		
Hb	13,8 g/dl	[12,0-18,0]
Hct	42,2%	[37,0-54,0]
sO ₂	70,8%	[95,0-99,0]
FO ₂ Hb	69,7%	
FHHb	28,7	
FMetHb	0,7%	[0,2-0,6]
FhbF	0%	
Stężenie elektrolitów		
Na ⁺	138 mmol/l	[137-149]
K ⁺	3,8 mmol/l	[3,6-5,0]
Cl ⁻	108 mmol/l	[97-110]
Ca ²⁺	1,23 mmol/l	[1,15-1,29]
Luka anionowa	5,5 mmol/l	[7,0-16,0]

RYCINA 3

Wynik gazometrii.

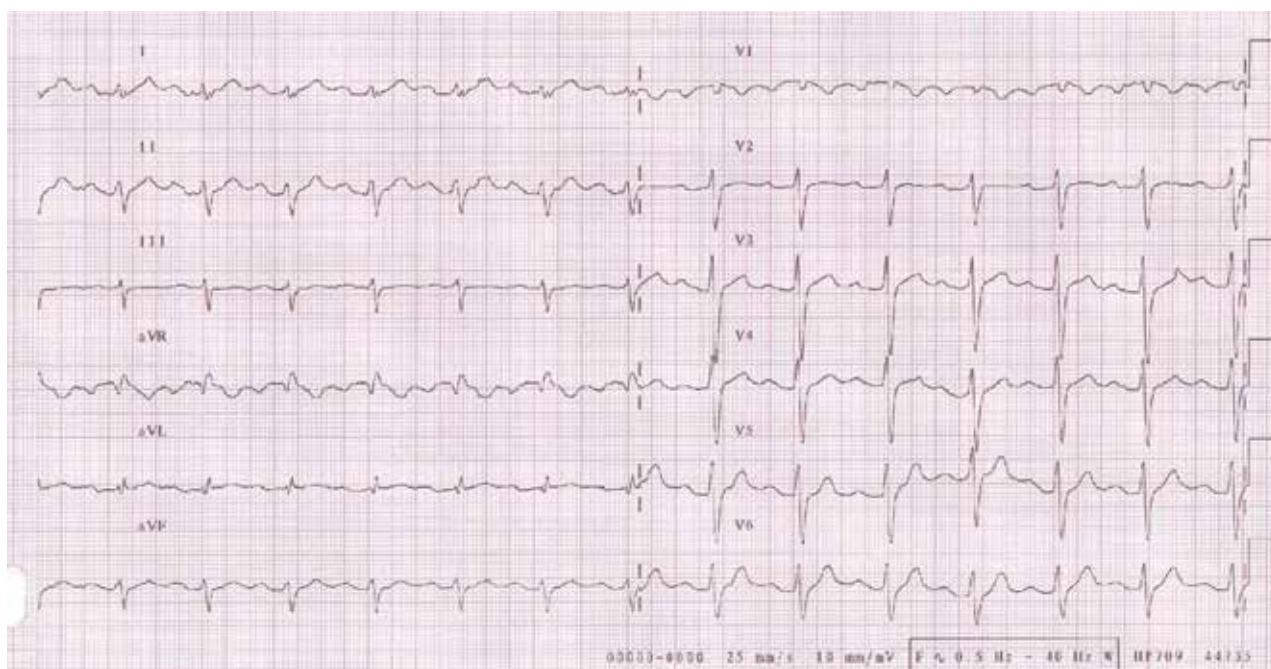
genetycznie zdolności chorego do metabolizowania leku. Wyróżnia się osoby szybko i wolno metabolizujące lek (metabolizm leku następuje poprzez cytochrom P450 2D6 – z uwagi na dużą zmienność genetyczną do 7% pacjentów wolno metabolizuje lek). Okres półtrwania u chorych z fenotypem szybko metabolizującym lek wynosi 2,8-11 h, natomiast u chorych wolno metabolizujących propafenon – ok. 17 h.

Do działań niepożądanych propafenonu należą m.in. bóle i zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia ostrości widzenia, zaburzenia psychiczne, lęk, zaburzenia snu. W przypadku przedawkowania może wystąpić hipotonia, senność, drgawki, wydłużenie odcinka PQ, poszerzenie zespołu QRS, zaburzenia przewodzenia, zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca (częstoskurcz komorowy).

Działania niepożądane propafenonu (sztywność karku, języka, zaburzenia mowy, opistotonus) u opisywanej pacjentki nie są typowe. Wykluczono jednak inne potencjalne przyczyny takich dolegliwości. Wydaje się, że związek ze stosowaniem leku nie ulega wątpliwości, a potwierdzeniem są obserwowane zmiany w EKG. Pierwszym objawem zgłaszanym przez pacjentkę było znaczne osłabienie (pomimo prawidłowego rytmu zatokowego i właściwego ciśnienia tętniczego). U chorej zastosowano typową dawkę leku (450 mg/24 h w trzech dawkach podzielonych) – wszystko wskazuje jednak na to, że chora wolno metabolizowała lek i doszło u niej do znacznego przedawkowania. Do tej pory mocno nasilone objawy neurologiczne (np. drgawki) opisywano przy zatruciu propafenonem [1].

Piśmiennictwo

1. Ovaska H, Ludman A, Spencer EP, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Propafenone Poisoning-A Case Report with Plasma Propafenone Concentrations. J Med Toxicol 2010 Apr 7. [ogłoszono on-line przed publikacją]



RYCINA 4

EKG w czasie zaburzeń neurologicznych.



Komentarz

*dr n. med. Iwona Korzeniewska-Rybicka
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny*

PODEJRZENIE NIEOPISYWANEGO WCZEŚNIEJ DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANEGO PROPAFENONU – ROLA FARMAKOGENETYKI

Opisany przypadek nieraportowanych wcześniej powikłań neurologicznych podczas stosowania propafenonu warto potraktować jako powód do przypomnienia lekarzom o obowiązku zgłaszania podejrzeń polekowych działań niepożądanych, obowiązku zarówno ustawowym (konieczność wynikająca z zapisów Ustawy o zawodzie lekarza z 1996 r. i Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych z 2003 r.), jak i jeszcze bardziej zdroworozsądkowym. To dla odpowiednich instytucji sygnał do poszukiwania związków przyczynowo-skutkowych i ostatecznie określenia wszystkich zagrożeń związanych ze stosowaniem określonych leków. Ewentualne działania niepożądane leku można oszacować, posługując się tzw. zasadą trójki. Według niej po badaniach przedrejestracyjnych istnieje 95% prawdopodobieństwo, że jeśli określone działanie niepożądane nie zostało w nich stwierdzone, to szansa jego wystąpienia jest nie większa niż 1 na N/3, gdzie N to liczba uczestników badań przedrejestracyjnych. Przy typowej liczbie badań przedklinicznych około 3000 uczestników ryzyko, że nieopisane działanie niepożądane wystąpi przy masowym stosowaniu leku po dopuszczeniu do obrotu wynosi <1 na 1000 leczonych. Zatem o rzadkich działaniach niepożądanych dowiadujemy się dopiero w ramach porejestracyjnego monitorowania bezpieczeństwa. W 1968 r. powstał światowy system gromadzenia informacji o działaniach niepożądanych leków z siedzibą w Uppsali w Szwecji (WHO Programme for International Drug Monitoring), do którego Polska dołączyła w 1972 r. Po przystąpieniu do Unii Europejskiej bierzemy też udział w raportowaniu zgłoszeń działań niepożądanych do unijnego systemu EudraVigilance (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance) działającego od końca 2001 r. Obecnie zgłoszenia wszystkich ciężkich działań niepożądanych, a także niestwierdzonych dotąd lub wszystkich działań niepożądanych nowo wprowadzonych leków lub stosowanych z nowych wskazań należy przysyłać na specjalnych formularzach (formularz dostępny jest na stronie <http://www.bip.urpl.gov.pl>) na adres:

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań
Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ul. Żabkowska 41, 03-736 Warszawa

Propafenon blokuje szybkie kanały sodowe kardiomiocytów ze stałą powrotu pobudliwości tych kanałów (treccovery – czas potrzebny do zakończenia procesu powrotu funkcji kanałów w około 63%) wynoszącą >10 sekund w warunkach fizjologicznych [1], co pozwala na sklasyfikowanie go jako leku antyarytmicznego klasy IC wg podziału Vaughana Williama w modyfikacji Harrisona. Podobne właściwości blokowania kanałów sodowych mają oba enancjomery propafenonu, który dostępny jest w sprzedaży w formie racemicznej, natomiast izomery te różnią się dodatkowymi działaniami: antagonizmem w stosunku do receptorów β -adrenergicznych i kanałów wapniowych.

Cechy farmakokinetyczne propafenonu trzeba uznać za potencjalnie problematyczne przy planowaniu terapii tym lekiem. Propafenon dobrze wchłania się po podaniu doustnym, jednak biodostępność po podaniu tą drogą jest zredukowana w różnym, także znacznym stopniu, co wynika z efektu pierwszego przejścia przez wątrobę opisanego poniżej. Eliminacja leku z organizmu zachodzi drogą wątrobową: lek jest metabolizowany głównie z udziałem izoenzymu CYP2D6, w mniejszym stopniu izoenzymów CYP3A4 oraz CYP1A2 [2]. O stężeniu propafenonu w surowicy, a zatem jego działaniu klinicznym decyduje przede wszystkim aktywność CYP2D6, enzymu, dla którego stwierdzony jest polimorfizm genetyczny z wariantami o prawidłowej i słabej aktywności (odpowiednio tzw. intensywni i słabi utleniacze; w populacji kaukaskiej stwierdza się 5-10% osób o słabej aktywności tego enzymu, w Polsce ok. 8% takich osób). U osób z prawidłową aktywnością enzymu propafenon przechodzi nasilony tzw. efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, w wyniku którego zostaje przekształcony w 5-hydroksypropafenon (5-OHP), metabolit dorównujący związkowi macierzystemu pod względem blokowania kanałów sodowych i aktywności antyarytmicznej. Innym aktywnym metabolitem jest N-depropylopropafenon (norpropafenon), powstający w szlaku metabolicznym niezwiązany z CYP2D6. Oprócz tego zidentyfikowano jeszcze dziewięć innych metabolitów propafenonu, większość z nich występuje w śladowych ilościach. Podanie standardowej dawki leku, czyli 150-300 mg doustnie co 8 godzin, powoduje osiągnięcie przez lek stężenia w surowicy <1 $\mu\text{g/ml}$. Natomiast u osób wolno metabolizujących stwierdza się znacznie większe stężenia propafenonu w surowicy (nawet 5-krotnie) po podaniu tej samej dawki w porównaniu z osobami szyb-

ko metabolizującymi, bowiem efekt pierwszego przejścia przez wątrobę jest znacznie mniejszy. Okres półtrwania propafenonu wynosi 2-10 godzin u pacjentów szybko metabolizujących i około 10-32 godzin u wolno metabolizujących lek. Warto wspomnieć o jeszcze jednej cesze charakterystycznej dla biotransformacji propafenonu w wątrobie – zależny od CYP2D6 metabolizm leku jest wysycalny, zatem zwiększenie zastosowanej dawki powoduje nieproporcjonalne zwiększenie stężenia tego leku w surowicy (jest to tzw. kinetyka nieliniowa, czyli klinicznie trudna do przewidzenia). Także po zastosowaniu kolejnych dawek leku stężenie w surowicy oraz biodostępność leku rosną nieproporcjonalnie ze względu na uzyskanie stanu nasycenia. CYP2D6 jest blokowany przez liczne leki, np. fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę, wenlafaksynę, chinidynę, a inne uczestniczące w metabolizmie propafenonu izoenzymy CYP także przez erytromycynę, ketokonazol, rytonawir, amprenawir, cymetydynę czy sok grejfrutowy [3, charakterystyka produktu leczniczego Polfenon], co powoduje, że w warunkach takich interakcji propafenon przechodzi metabolizm podobny do stwierdzanego u osób wolno metabolizujących lek.

Podobnie jak inne leki antyarytmiczne klasy IC, także propafenon może spowodować różne kardiologiczne działania niepożądane. Może m.in. powodować arytmie, nasilić niewydolność serca, powodować zaburzenia przewodnictwa i przyspieszać czynność rytmu komór u osób z migotaniem przedsionków [4]. Inne typowe działania niepożądane leku dotyczą przewodu pokarmowego (nudności, jadłowstręt, zaparcie) lub mają charakter zaburzeń neurologicznych, takich jak zawroty głowy, niewyraźne widzenie, bóle głowy, parestezje czy metaliczny lub gorzki smak w ustach. Działania niepożądane stwierdza się istotnie częściej u osób wolno metabolizujących lek. W pojedynczych doniesieniach opisano także inne powikłania w przebiegu terapii propafenonem: uszkodzenie wątroby, agranulocytozę, impotencję, azoospermię, wysypki skórne, polekowy toczek rumieniowaty, zaostrzenie astmy oraz zaburzenia psychiczne i neurologiczne. W związku z opisanym przypadkiem warto wyliczyć szczególnie te ostatnie. U dwóch starszych chorych leczonych propafenonem stwierdzono objawy psychotyczne. W pierwszym przypadku był to zespół maniakalno-paranoidalny [5], a w drugim nie pamięć po 6 dniach stosowania propafenonu [6], która po odstawieniu leku szybko ustąpiła. U jednej stwierdzono wystąpienie mioklonii w przebiegu leczenia propafenonem [7]. U innej rozwinęła się obwodowa neuropatia po 10 miesiącach stosowania tego leku, a objawy ustąpiły 6 miesięcy po zaprzestaniu terapii [8].

Działania niepożądane leku to powikłania występujące przy prawidłowym jego dawkowaniu, czyli w przypadku propafenonu jest to dożylna dawka 1-2,5 mg/kg

i ew. wlew dożylny 7-14 mg/kg/min, a doustnie 150-300 mg co 8 h. Działania toksyczne występują po przedawkowaniu leku. W piśmiennictwie medycznym znajduje się kilka opisów przypadkowego lub celowego przedawkowania propafenonu [9-16]. Dwuletnie dziecko po spożyciu propafenonu w dawce 133 mg/kg miało zaburzenia przewodzenia p-k, uogólnione drgawki, a następnie zatrzymanie krążenia; zostało uratowane dzięki intensywnej terapii [9]. Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, przejściowy blok prawej odnogi pęczka Hisa, hipotonia i drgawki wystąpiły u 23-letniego mężczyzny po zastosowaniu 2700 mg propafenonu (stężenie leku we krwi 3,185 µg/ml) [10]. Podobne opisy z objawami zaburzeń funkcji układu krążenia i drgawkami powtórzyły się jeszcze kilkakrotnie i taki obraz kliniczny należy uznać za typowy dla przedawkowania propafenonu [11-16]. W przypadkach śmiertelnych stężenie propafenonu w surowicy wynosiło 9-12 µg/ml.

I tu powstaje pytanie dotyczące opisanego przypadku: czy obserwowane zaburzenia motoryczne, w tym sztywność karku i opistotonus były skutkiem osiągnięcia przez lek toksycznego stężenia w organizmie? Na pytanie to nie ma jednoznacznej odpowiedzi, brakuje bowiem oznaczenia stężeń leku w surowicy. Dodatkowo interpretację przyczyn utrudnia fluktuacja objawów – epizody zaburzeń neurologicznych powtarzały się w postaci 5-10-minutowych napadów w ciągu 4 godzin, a w takim czasie stężenie leku nie zmienia się dwukierunkowo. Ustalenie przyczyny niewątpliwie wspomogłoby oznaczenie u pacjentki wariantu CYP2D6 metodami fenotypowymi lub genotypowymi, ale badania tego typu są niestety nadal trudno osiągalne. To zmieni się prawdopodobnie w niedalekiej przyszłości, ponieważ kwestia zależności farmakogenetycznych jest coraz szerzej dyskutowana jako istotna dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków. Już 10% amerykańskich ulotek informacyjnych zawiera informacje o odmiennościach genetycznych działania poszczególnych leków, a odsetek ten wzrósł znacząco w ostatniej dekadzie. W sporadycznych przypadkach wprowadzono wymóg określenia podłoża genetycznego, czyli wariantów DNA, przed rozpoczęciem stosowania leku (np. abakawiru). W opisie przypadku brakuje także pewnych danych istotnych dla analizy sytuacji, a mianowicie czy pacjentka stosowała jednocześnie inne leki, w tym roślinne, oraz czy stwierdzano u niej jakiegokolwiek nieprawidłowości czynności wątroby. Mogło to bowiem mieć wpływ na metabolizm propafenonu w jej organizmie.

Przy okazji tego przypadku warto podsumować wiedzę dotyczącą tych leków kardiologicznych, które mogą sprawiać podobne problemy jak propafenon, ponieważ są metabolizowane przez izoenzymy CYP, dla których stwierdza się w populacji polimorfizm genetyczny (tabela).

TABELA Lekki kardiologiczne metabolizowane przez polimorficzne genetycznie izoenzymy CYP

CYP2D6 typu debryzochiny/sparteiny	CYP2C19 typu mefenytoiny	CYP2C9 typu warfaryny
Beta-adrenolityki, zwłaszcza metoprolol (wyjątki: atenolol, celiprolol, nadolol)	Klopidogrel	Warfaryna Acenokumarol
Leki antyarytmiczne: sparteina, enkainid, flekainid, lidokaina, meksyletyna, propafenon		

Na podstawie: <http://www.cypalleles.ki.se>

Piśmiennictwo

1. Courtney KR. Progress and prospects for optimum antiarrhythmic drug design. *Cardiovasc Drugs Ther* 1987; 1: 117-123.
2. Hii JTY, Duff HJ, Burgess ED. Clinical pharmacokinetics of propafenone. *Clin Pharmacokinetics* 1991; 21: 1-10.
3. Ereshefsky L, Riesenman C, Lam YW. Antidepressant drug interactions and cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2D6. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 supplement 1: 10-18.
4. Grant AO. Propafenone: an effective agent for the management of supraventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 353-364.
5. Robinson AJ. Paranoia after propafenone. *Pharm J* 1991; 247: 556.
6. Jones RJ, et al. Probable propafenone-induced transient global amnesia. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 586-90.
7. Chua TP, et al. Myoclonus associated with propafenone. *BMJ* 1994; 308: 113.
8. Galasso PJ, et al. Propafenone-induced peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 469-72.
9. McHugh TP, Perina DG. Propafenone ingestion. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 437-440.
10. Friocourt P, Martin C, Lozac'h L. Self-poisoning with propafenone. A propos of a case. *Ann Cardiol Angeiol* 1988; 37: 133-136.
11. Kerns W, English B, Ford M. Propafenone overdose. *Ann Emerg Med* 1994; 24: 98-103.
12. Maxenainer H, Klug E. Lethal suicidal intoxication with propafenone, after a history of self-inflicted injuries. *Forens Sci Int* 1997; 89: 27-32.
13. Ovaska H, et al. Propafenone poisoning – a case report with plasma propafenone concentrations. *J Med Toxicol* 2010; 6: 37-40.
14. Rambourg-Schepens MO, et al. Recurrent convulsions and cardiac conduction disturbances after propafenone overdose. *Vet Hum Toxicol* 1999; 41: 153-154.
15. Clarot F, et al. Fatal propafenone overdoses: case reports and review of the literature. *J Anal Toxicol* 2003; 27: 595-599.
16. D'Orazio JL, Curtis JA. Overdose of propafenone surreptitiously sold as „Percocet”. *J Emerg Med* 2010. [ogłoszono on-line przed publikacją]