

Przedawkowanie propafenonu: nagłe zatrzymanie krążenia i całkowity powrót do zdrowia

Beata Wożakowska-Kapłon^{1,2}, Alicja Stępień-Walek¹

¹Klinika Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego w Kielcach

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2010; 17, 6: 619–622

Streszczenie

Zatrucie propafenonem zdarza się bardzo rzadko, a szczegółowe badania epidemiologiczne nie są znane. W artykule przedstawiono objawy przedawkowania tego leku u 17-letniego mężczyzny, którego leczenie zakończyło się sukcesem. Mężczyznę przyjęto na oddział intensywnej terapii po zażyciu 3 g propafenonu. Do głównych objawów należały: nagłe zatrzymanie krążenia, śpiączka, hipotonia, lewokomorowa niewydolność serca, bradykardia, blok zatokowo-przedsionkowy, częstoskurcz z łączy przedsionkowo-komorowego i/lub częstoskurcz komorowy. U chorego stosowano czasową stymulację serca, podawano katecholaminy w dawkach presyjnych w ciągłym wlewie oraz płyny. Ustępowanie objawów zatrucia obserwowano po 4 godzinach od przyjęcia do szpitala. Ten przypadek względnie rzadkiego pełnoobjawowego zatrucia propafenonem jest wart przedstawienia ze względu na częste stosowanie leku w terapii arytmii i zagrażające życiu objawy przedawkowania. Przebieg choroby był dramatyczny, a pacjent przeżył jedynie dzięki szybko podjętej akcji reanimacyjnej, sztucznej wentylacji, czasowej stymulacji serca, leczeniu kwasicy i podaniu katecholamin w dawce presyjnej. (*Folia Cardiologica Excerpta* 2011; 6, 1: 72–75)

Słowa kluczowe: zatrucie, propafenon, powikłania sercowe

Wstęp

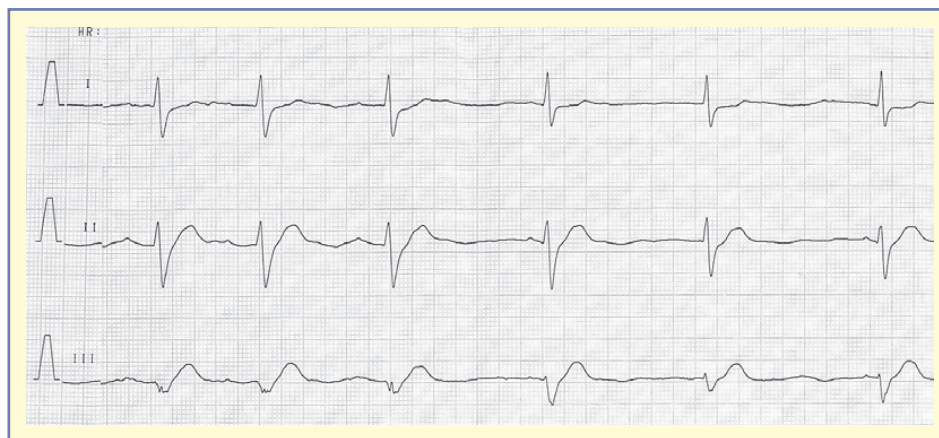
Pacjentów z objawami zatrucia lekami zażytymi w celach samobójczych często leczy się na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Znaczna liczba udanych prób samobójczych wiąże się z zatruciem substancjami chemicznymi i lekami, często psychotropowymi. Przypadki zatrucia propafenonem są znacznie rzadsze. W niniejszej pracy przedstawiamy powikłania sercowe u 17-letniego mężczyzny, który przyjął 3 g propafenonu w celach samobójczych.

Opis przypadku

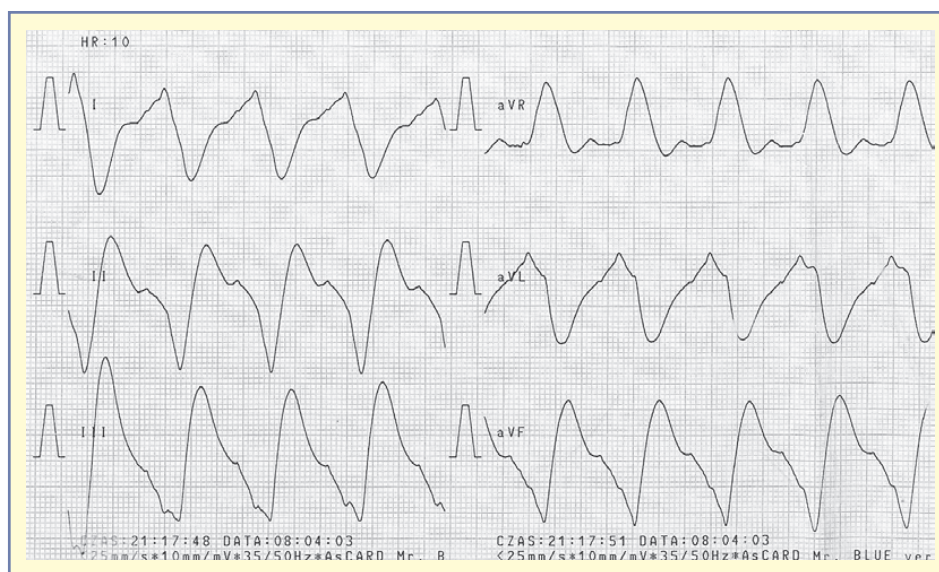
Siedemnastoletniego mężczyznę, ucznia szkoły średniej, przywieziono na oddział intensywnej terapii rejonowego szpitala w 2. godzinie po nagłym zatrzymaniu krążenia w przebiegu asystolii. Pacjent przyjął 10 tabletek propafenonu (Rythmonorm 300 mg) w celach samobójczych, jednak informację tę ujawniono dopiero w 3. dobie leczenia. Przed przyjęciem do szpitala mężczyzna odczuwał ostry ból brzucha, następnie miał krótkotrwałe zaburzenia świadomości w domu i ponownie w izbie przy-

Adres do korespondencji: Dr n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, Klinika Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, tel./faks: (41) 367 13 96, e-mail: bw.kaplon@gmail.com

Tłumaczenie: lek. Justyna Trelewicz



Rycina 1. Bradykardia zatokowa (PQ 280–360 ms, zespoły QRS 200–220 ms), przemijające zahamowanie zatokowe lub blok przedsionkowo-komorowy 2:1. Rytm z łącza przedsionkowo-komorowego o częstotliwości 43 uderzeń na minutę. Okresowe rozkojarzenie izorytmiczne



Rycina 2. Częstoskurcz z szerokimi zespołami QRS (400 ms) 83/min: przyspieszony rytm komorowy lub częstoskurcz z łącza z abberacją przewodzenia śródkomorowego

jęć szpitala w wyniku nagłego zatrzymania krążenia. Po półgodzinnej resuscytacji przywrócono elektryczną i hemodynamiczną czynność serca. Przy przyjęciu na oddział intensywnej terapii pacjent był w stanie krytycznym. Był nieprzytomny, niewydolny oddechowo, zaintubowany i sztucznie wentylowany. Jego źrenice były szerokie i symetryczne, słabo reagowały na światło. Nitkowane tętno było wyczuwalne na tętnicach szyjnych i udowych. Ślady po urazach głowy nie były widoczne. Obserwowano sinicę dystalnych części kończyn. Pacjent miał ciężką hipotonię, ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 70/30 mm Hg. Częstość serca wynosiła 40 uderzeń

na minutę, tony serca były ciche. W badaniu EKG obserwowano bradykardię zatokową z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia (odstęp PQ 280 ms), napadowym blokiem zatokowo-predsionkowym 2:1 lub zahamowaniem zatokowym z zastępczym rytmem węzłowym o częstotliwości 43 uderzenia na minutę i szerokością zespołów QRS 200–220 ms (ryc. 1). Okresowo obserwowano rozkojarzenie izorytmiczne z rytmem węzłowym nieznacznie szybszym od zatokowego 42–43 uderzenia na minutę. W kolejnych minutach wystąpił częstoskurcz 80–85 uderzeń na minutę ze znacznie poszerzonymi do 400 ms zespołami QRS (ryc. 2), co można było zin-

terpretować jako częstoskurcz z łącza przedsionkowo-komorowego z aberracją przewodzenia śródkomorowego lub przyspieszony rytm komorowy. Przyłóżkowe badanie echokardiograficzne ujawniło ciężkie upośledzenie kurczliwości lewej komory ze znacząco obniżoną do 20% frakcją wyrzutu. Stosowano czasową stymulację serca (70 uderzeń na minutę). Podano 10 mg adrenaliny w bolusach i wlewach, dopaminę i dobutaminę, 3 mg glukagonu, wodorowęglany i płyny dożylnie. Po 4 godzinach po podaniu katecholamin (dopaminy i dobutaminy) oraz stymulacji serca w kontrolnym badaniu echokardiograficznym obserwowano poprawę kurczliwości lewej komory i zwiększenie frakcji wyrzutu do 45%. Badania laboratoryjne wykazały przemijającą i nieznacznie podwyższoną aktywność aminotransferaz (alaninowej 61 j./l i asparaginianowej 69 j./l) oraz leukocytozę (11,2 g/l). Próbkę krwi i moczu wysłano do badania toksykologicznego. W moczu nie wykryto obecności leków (opiatów, amfetaminy, kokainy i marihuany), podczas gdy stężenie barbituranów i benzodiazepin przekraczało wartość progową (ledwo oznaczalne). We krwi nie wykazano obecności leków beta-adrenolitycznych. Nie przeprowadzono analizy chromatograficznej próbki moczu w kierunku obecności metabolitów propafenonu, jak również nie było informacji ze strony rodziny pacjenta dotyczącej możliwości przyjęcia przez niego tego leku. Podczas kolejnych dni leczenia stan chorego stopniowo się poprawiał: wartości ciśnienia tętniczego i diureza powróciły do normy. W 2. dobie hospitalizacji powrócił rytm zatokowy, a następnego dnia pacjent odzyskał przytomność i powrócił oddech własny. W 3. dniu odłączono go od respiratora i ekstubowano. Chory był wydolny oddechowo, odzyskał w pełni świadomość i przyznał się do przyjęcia 10 tabletek propafenonu (Rythmonorm 300 mg). W kolejnym badaniu echokardiograficznym kurczliwość mięśnia sercowego była prawidłowa, a frakcja wyrzutu wynosiła 65%. W 24-godzinnym badaniu holterowskim obecny był rytm zatokowy ze średnią częstością 68 uderzeń na minutę, bez zaburzeń rytmu i przewodzenia. Badanie psychiatryczne nie wykazało żadnych zaburzeń psychicznych ani objawów depresji. Pacjent nie miał myśli samobójczych i potępiał próbę popełnienia samobójstwa. Rozpoznano zaburzenia adaptacyjne. Mężczyznę wypisano w dobrym stanie z zaleceniem kontynuacji leczenia w poradni zdrowia psychicznego.

Dyskusja

Chociaż propafenon jest bardzo często stosowanym lekiem antyarytmicznym, niezwykle rzad-

ko obserwuje się objawy zatrucia, a szczegółowe badania epidemiologiczne nie są znane.

Propafenon należy do klasy Ic klasyfikacji *Vaughan Williams* leków antyarytmicznych. Ma słabe działanie blokujące receptory beta (budowa podobna do propranololu) i blokuje kanały sodowe zarówno aktywne, jak i nieaktywne. Ulega całkowitemu wchłanianiu, jednak jego biodostępność jest nieprzewidywalna ze względu na silny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. Lek jest metabolizowany do dwóch głównych metabolitów — 5-hydroksypropafenonu (aktywny metabolit) i norpropafenonu. Metabolizm propafenonu jest uwarunkowany genetycznie i odbywa się za pomocą kompleksu enzymów CYP2D6. U osób nieposiadających tego enzymu stężenie propafenonu, przyjmowanego nawet w małych dawkach, jest znacząco wyższe. Osoby wolno metabolizujące (*poor metabolizers*) są znacznie bardziej podatne na działania lecznicze i toksyczne leku. Czas półtrwania związku macierzystego wynosi 2–12 godzin, średnio 6, 10–12 godzin u osób wolno metabolizujących [1]. Propafenon wydłuża czas refrakcji i zmniejsza częstotliwość pobudzeń w węźle zatokowo-przedsionkowym, zwalnia przewodzenie w przedsionkach i węźle przedsionkowo-komorowym. Ze względu na przynależność do klasy Ic może pogarszać przewodzenie we włóknach Purkiniego. Jest skuteczny w leczeniu tachykardii nadkomorowych i napadowego migotania przedsionków [1]. Wykazuje działanie inotropowo ujemne, przynajmniej częściowo z powodu jego działania blokującego receptory beta i kanały wapniowe [1]. W wyniku przedawkowania leku mogą wystąpić: hipotonia, senność, drgawki, wydłużenie odstępu PQ, zaburzenia przewodzenia, zaburzenia rytmu zagrażające życiu, częstoskurcz komorowy, jak również migotanie komór i nagłe zatrzymanie krążenia. Powikłania sercowe w wyniku przedawkowania propafenonu prowadzą do bardzo ciężkiego stanu pacjenta i są jedną z głównych przyczyn śmiertelności [2]. Nagłe zatrzymanie krążenia w wyniku ostrego przedawkowania leku może wystąpić w mechanizmach asystolii, migotania komór i rozkojarzenia elektromechanicznego. Zaburzenia hemodynamiczne mogą być zarówno przyczyną, jak i rezultatem zaburzeń rytmu.

Toksyczne działanie propafenonu w wyniku jego przedawkowania rzadko opisywano w piśmiennictwie [3–6]. Opisany przypadek jest wart poświęcenia uwagi z kilku powodów. W 1. dobie rodzina pacjenta nie poinformowała szpitala o zatruciu i z tego względu nie przeprowadzono płukania żołądka. Przebieg choroby był dramatyczny, a mężczyzna przeżył tylko dzięki szybko podjętej akcji reanima-

cyjnej, sztucznej wentylacji, czasowej stymulacji serca, leczeniu kwasicy i dożylnym podawaniu katecholamin. Jedynym skutecznym sposobem eliminacji propafenonu w przypadku jego przedawkowania jest szybko podjęte płukanie żołądka [2]. Czasowa stymulacja może okazać się nieskuteczna w sytuacji ciężkich zaburzeń czynności elektrycznej i mechanicznej serca. Przyczyną braku odpowiedzi na stymulację serca mogą być hiperkaliemia, hipoksja i kwasica. Typowo w takich sytuacjach powinno się zastosować kontrapulsację wewnątrzortalną, aby zachować właściwą czynność układu sercowo-naczyniowego. W przypadku tego pacjenta nie było potrzeby podjęcia takiego leczenia, a znacząca poprawa wystąpiła po czasowej stymulacji serca oraz podaniu adrenaliny i katecholamin. Niewydolność serca łącznie ze zmniejszoną opornością naczyń obwodowych wymaga podawania leków działających zarówno inotropowo dodatnio, jak i rozszerzających naczynia (dopaminy, dobutaminy i noradrenaliny) i dożylnego podawania płynów. Przypadek tego pacjenta dowodzi, że nawet przy braku strukturalnej choroby serca dawka 3 g propafenonu może być śmiertelna. Duża dynamika zmian elektrycznych i hemodynamicznych wymaga szybkiego działania. W pierwszych godzinach leczenia u pacjenta stwierdzono bradykardię zatokową, zatrzymanie krążenia, blok zatokowo-przedsionkowy i przedsionkowo-komorowy, częstoskurcz z łącza lub przyspieszony rytm komorowy i znaczące zaburzenia przewodzenia śródkomorowego (QRS 400 ms). Ze względu na obecność rurki intubacyjnej i bardzo ciężki stan pacjenta nie było możliwości wykonania zapisu EKG przy użyciu elektrody przełykowej. Z tego powodu trudno było jednoznacznie określić pochodzenie

arytmii. Wyżej opisane zaburzenia łącznie ze zmniejszeniem frakcji wyrzutu do 20% doprowadziły do dramatycznego spadku pojemności minutowej serca (rzutu serca) i ciężkiej hipotonii, aż do nagłego zatrzymania krążenia.

Wnioski

W artykule opisano przypadek przedłużonych zabiegów resuscytacyjnych po przedawkowaniu propafenonu, które zakończyły się sukcesem w wyniku szybkiego i intensywnego leczenia wspomagającego.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów dotyczącego tego opracowania.

Piśmiennictwo

1. Naccarelli G.V., Sager P.T. Singh B.N. Antiarrhythmic agents. W: Podrid P.J., Kowey P.R. red. Cardiac arrhythmias. Mechanisms, diagnosis and management. Wyd. 2. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 265–301.
2. Benowitz N., Goldschlager N. Cardiac disturbances. W: Haddad L., Shannon M. (red.). Clinical management of poisoning and drug overdoses. Wyd. 3. Saunders Company, New York 1998: 1181.
3. Baszak J., Drozd J., Chlebus D. Suicidal intoxication with propranolol and propafenone in a 19 year old female. *Kardiologia Polska*. 2001; 55: 556–559.
4. Brubacher J. Bicarbonate therapy for unstable propafenone-induced wide complex tachycardia. *Can. J. Emerg. Med.* 2004; 6: 349–356.
5. Clarot F., Goullé J.P., Horst M., Vaz E., Lacroix C., Proust B. Case report: Fatal propafenone overdoses. Case reports and a review of the literature. *J. Analyt. Toxicol.* 2003; 27: 395–399.
6. Kerns W. Jr., English B., Ford M. Propafenone overdose. *Ann. Emerg. Med.* 1994; 24: 98–103.