

Obraz ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST w przebiegu zatrucia megadawką rifampicy. Opis przypadku

Clinical presentation of ST-elevation acute coronary syndrome in the course of intoxication with megadose of rifampicin. A case report

Tomasz Rechciński¹, Michał Plewka¹, Małgorzata Kurpesa¹, Michał Kidawa¹, Zbigniew Peruga¹, Bogdan Łopaciński², Zbigniew Kołaciński², Maria Krzemińska-Pakuła¹

¹III Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

²Klinika Ostrych Zatruc, Instytut Medycyny Pracy im. J. Nofera, Łódź

Abstract

We present a case of 29-year-old male, with coronary artery disease in mother's history, after suicidal poisoning with 30 g of rifampicin, who presented severe chest pain, ST elevations in ECG, low values of blood pressure and elevated troponin I. Echocardiography revealed generalised hypokinesia, and depressed contractility – left ventricle ejection fraction was 7%. Urgent coronary angiography has shown normal epicardial arteries with slow contrast inflow. The toxic properties of rifampicin as well as hypotension due to dehydration are considered reasons of symptoms in the presented case.

Key words: rifampicin, toxicity, acute coronary syndrome

Kardiologia Polska 2006; 64: 994-998

Wstęp

Częstość zawałów serca (*myocardial infarction*, MI) przebiegających bez zmian miażdżycowych, stwierdzanych w koronarografii wykonanej w ciągu 24 godz. od początku objawów, oceniana jest na ok. 6% [1]. Odsetek ten jest znacznie większy w podgrupie chorych, u których MI wystąpił przed 35. rokiem życia. Do pozamiażdżycowych przyczyn MI należą m.in.: zmiany zapalne naczyń w przebiegu kolagenoz, zatory naczyń wieńcowych u chorych z infekcyjnym zapaleniem wsierdza, zatory powstające na podłożu sztucznych zastawek, zatory nowotworowe (śluzak), miejscowe nasilenie procesów prozakrzepowych w przebiegu zaburzeń hematologicznych (polycytemia, nadpłytkowość) lub koagulologicznych (nadkrzepliwość), kurcz naczyń wieńcowych, mostki mięśniowe, a także dysproporcje między zapotrzebowaniem na tlen

a jego podażą w takich stanach, jak nadczynność tarczycy, zażycie amfetaminy, hipotensja, ciężka niedokrwistość czy zatrucie tlenkiem węgla [2–4]. Wśród czynników mogących spowodować MI należy uwzględnić również niepożądane działanie leków. Przedstawiamy przypadek młodego mężczyzny przyjętego do naszej Kliniki, który spełniał kryteria rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST, a badanie angiograficzne jego naczyń wieńcowych nie wykazało żadnych zmian.

Opis przypadku

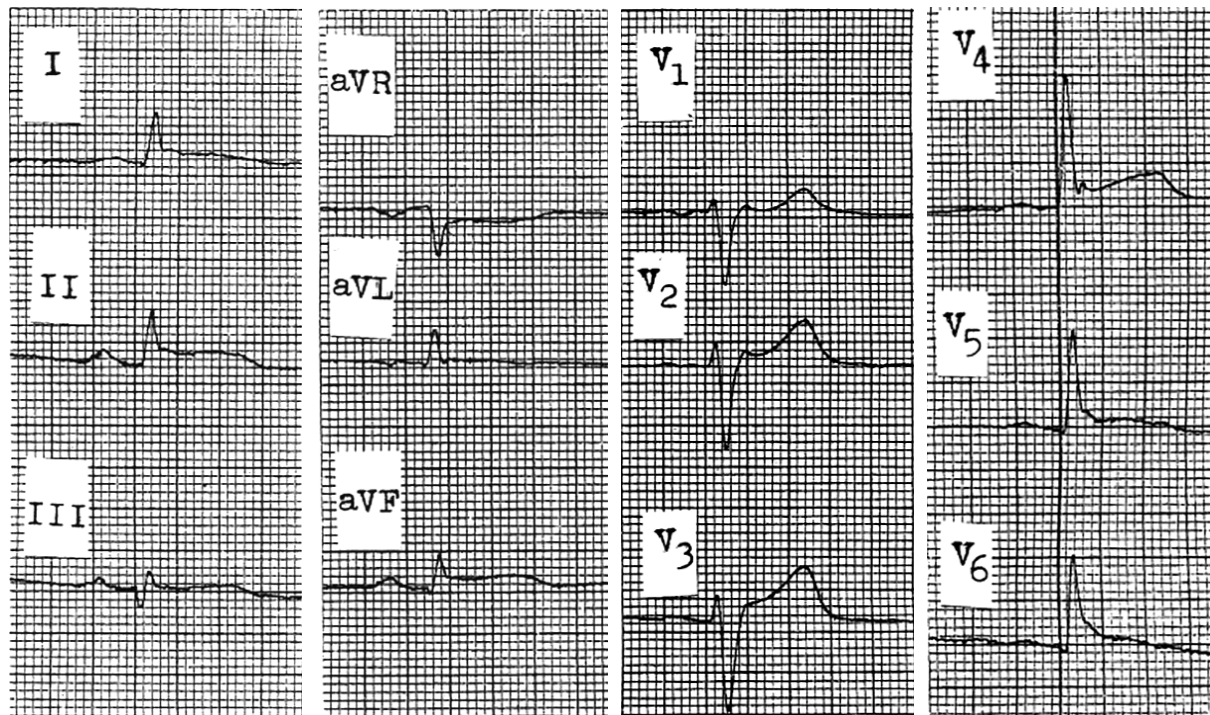
W ramach ostrego dyżuru kardiologii interwencyjnej został przyjęty do naszego ośrodka 29-letni mężczyzna w ciężkim stanie ogólnym, z trwającym od ok. 5 godz. silnym, spoczynkowym, rozpierającym bólem zamostkowym. Pomimo utrudnionego kontaktu słowno-logicz-

Adres do korespondencji:

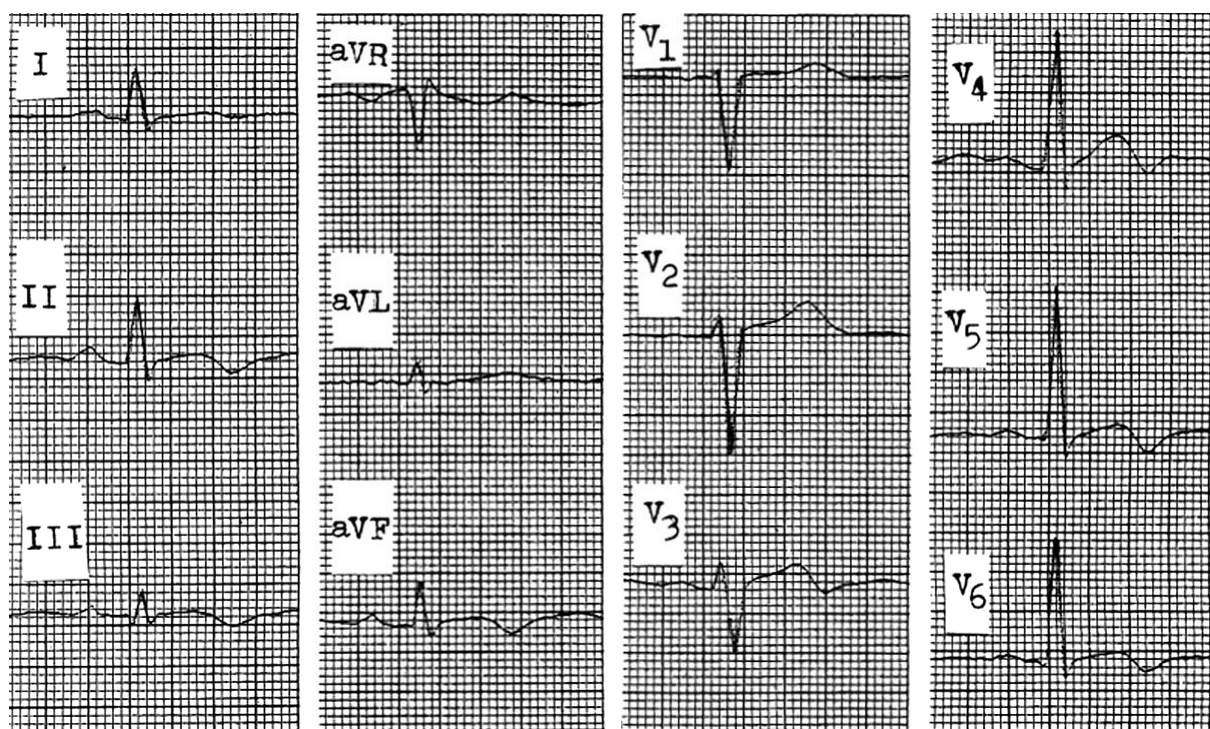
dr n. med. Tomasz Rechciński, III Katedra i Klinika Kardiologii UM, Szpital im. Władysława Biegańskiego, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, tel./faks: +48 42 653 99 09, e-mail: Tomasz.2336843@pharmanet.com.pl

Praca wpłynęła: 02.01.2006. Zaakceptowana do druku: 16.01.2006.

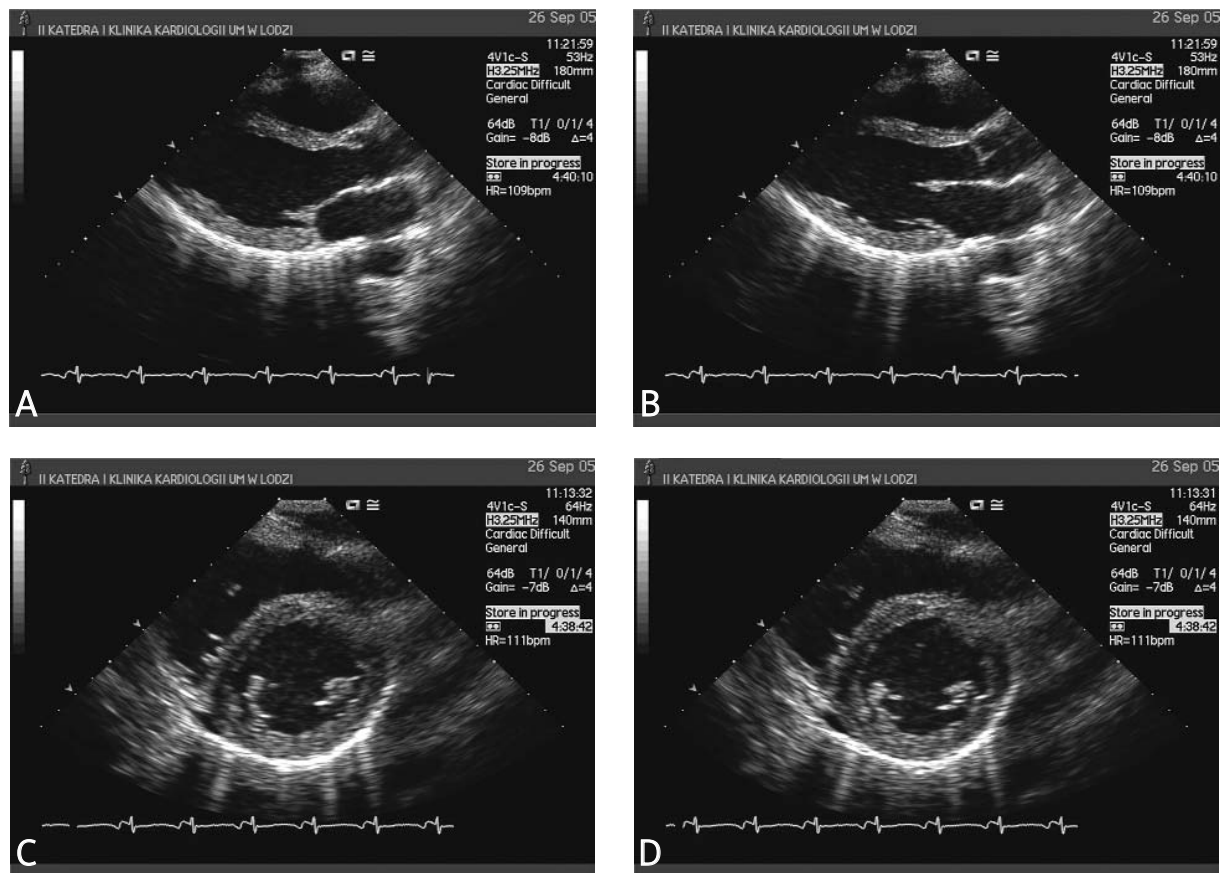
A



B



Rycina 1. A – EKG przy przyjęciu oraz B – w dniu wypisu ze szpitala



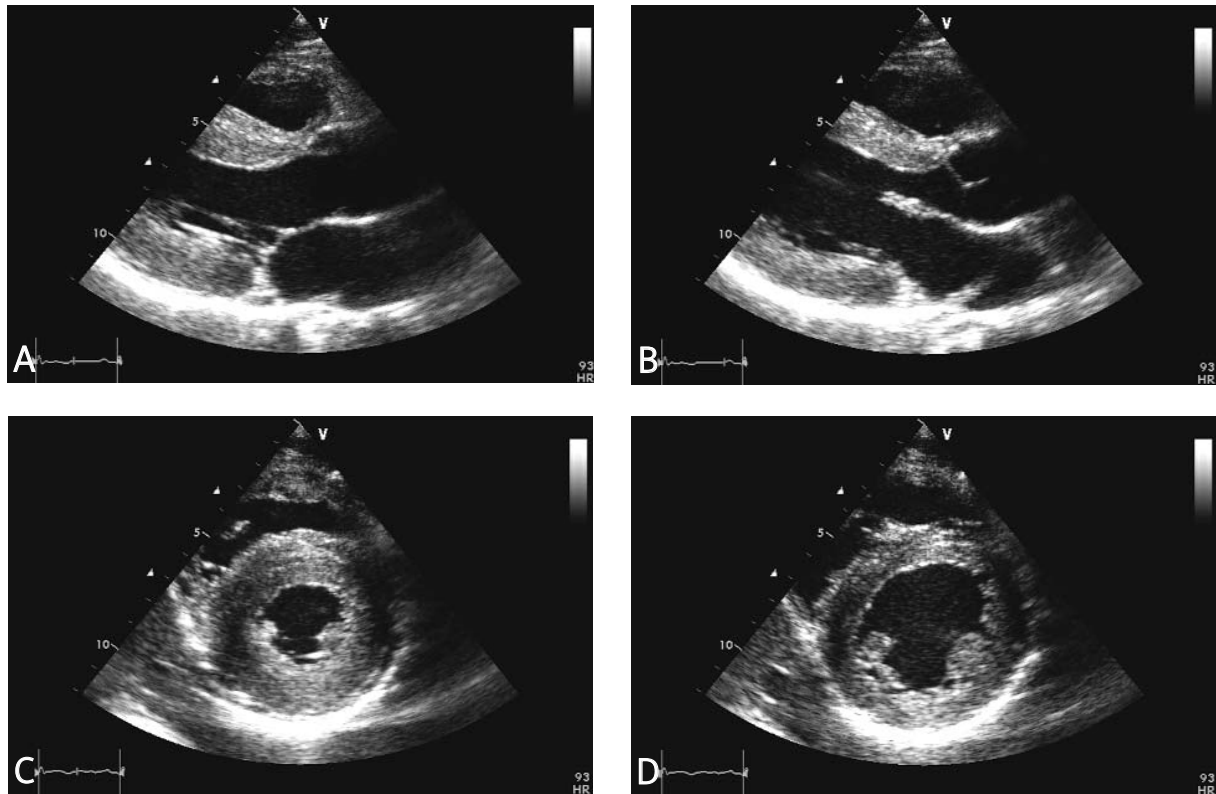
Rycina 2. Badanie echokardiograficzne przy przyjęciu. Skrajna dysfunkcja lewej komory, LVEF (Bi-plane Simpson) =7%. **A** – projekcja przymostkowa w osi długiej w skurczu, **B** – projekcja przymostkowa w osi długiej w rozkurczu, **C** – projekcja przymostkowa w osi krótkiej w skurczu, **D** – projekcja przymostkowa w osi krótkiej w rozkurczu

nego ustalono, że mężczyzna ten 6 godz. przed incydem bólowym w celach samobójczych przyjął 100 tabletek rifampicyny, co stanowi dawkę 30 g (lek należał do jednego z domowników). Wcześniej nie przyjmował żadnych innych leków. Przed incydem był w pełni wydolny fizycznie, pracował zawodowo. Z czynników ryzyka miażdżycy podał rodzinne obciążenie chorobą wieńcową – matka w 38. roku życia przeżyła MI. W EKG rytm zatokowy miarowy o częstotliwości 96/min, uniesienia odcinka ST o 1 mm w odprowadzeniach kończynowych II, III, aVF i o 2 mm w odprowadzeniach przedsercowych V2–V6 (Rycina 1A.). Ciśnienie tętnicze 90/60 mmHg. Chory obficie wymiotował zarówno przed hospitalizacją, jak i po przyjęciu do szpitala. Ponadto zwracało uwagę pomarańczowe zabarwienie skóry. W trybie pilnym oznaczono troponinę I: 20,92 µg/l. W badaniu echokardiograficznym obserwowano głębokie i uogólnione zaburzenia kurczliwości: hipokinezę z akinezą ściany dolnej i tylnej, nieco poszerzony (do 53 mm)

końcoworozkurczowy wymiar lewej komory, frakcję wyrzutu lewej komory oceniono na 7% (Rycina 2.).

Wobec typowych objawów ostrego MI z uniesieniem odcinka ST chorego zakwalifikowano do koronarografii. Badanie to wykazało szerokie, gładkie światło tętnic wieńcowych, bez przewężeń. Zwracał uwagę wolny napływ kontrastu. Po przetoczeniu płynów i ustabilizowaniu stanu pacjent został przekazany do Kliniki Ostrych Zatruc, gdzie kontynuowano leczenie oraz monitorowanie parametrów elektrokardiograficznych i laboratoryjnych.

W badaniach biochemicznych obserwowano gwałtowne zwiększenie, a następnie szybkie zmniejszenie aktywności biomarkerów uszkodzenia miokardium w ciągu 3 dni obserwacji: CPK 1290–167 µl, CK-MB 243–37 µl z obniżeniem hiperbilirubinemii 9,33–1,12 mg/dl (oznaczenie metodą kolorymetryczną), aktywności transaminazy asparaginowej 151–48 µl przy prawidłowych wynikach: transaminazy alaninowej (33 µl), mocznika (37 mg/dl) i kreatyniny (0,79 mg/dl). Podwyższony po-



Rycina 3. Kontrolne badanie echokardiograficzne przy wypisie. Normalizacja funkcji skurczowej lewej komory, LVEF (Bi-plane Simpson). **A** – projekcja przymostkowa w osi długiej w skurczu, **B** – projekcja przymostkowa w osi długiej w rozkurczu, **C** – projekcja przymostkowa w osi krótkiej w skurczu, **D** – projekcja przymostkowa w osi krótkiej w rozkurczu

ziom troponiny I utrzymywał się przez 3 dni, a przed wypisaniem ze szpitala wynosił $<0,1 \mu\text{g/l}$. Hiperglikemia rzędu 248 mg/dl przy przyjęciu do szpitala uległa normalizacji do 96 mg/dl w ciągu 5 godz. obserwacji. Badania elektrolitów w surowicy, koagulogramu (INR, APTT) i proteiogramu miały wartości prawidłowe. W wykonanej 3-krotnie podczas 10-dniowej obserwacji morfologii krwi parametry obrazu czerwonych krwinek pozostawały w normie (RBC $4,95 \text{ mln}/\mu\text{l}$), a dla układu białokrwinkowego obserwowano początkowo hiperleukocytozę: $15,43 \text{ tys.}/\mu\text{l}$, ze wzrostem bezwzględnej liczby neutrofilii do $9,77 \text{ tys.}/\mu\text{l}$ (co stanowiło 83% leukocytów) i normalizację tych parametrów w 2. dobie: WBC $4,85 \text{ tys.}/\mu\text{l}$, z prawidłowym wzorem odsetkowym. W żadnym z badań nie obserwowano eozynofilii. Stan chorego ulegał szybko poprawie. Wykonane w 9. dobie leczenia, a zarazem w dniu wypisania do domu, badanie echokardiograficzne wykazało prawidłowe wymiary jam serca, prawidłową grubość ścian, z dobrą symetryczną kurczliwością i frakcją wyrzutu lewej komory 62% (Rycina 3.). Pomimo dobrej funkcji mechanicznej lewej komory, w wypisowym EKG obserwowano cechy elektrokardiograficznej ewolucji zawału serca: do-

datnio-ujemne załamki T w odprowadzeniach II, III, aVF, V4–V6 (Rycina 1B.).

Dyskusja

U opisywanego przez nasz zespół mężczyzny nastąpiło 50-krotne przekroczenie dobowej dawki terapeutycznej rifampicyny wynoszącej 10 mg/kg masy ciała. Ze względu na obecność silnych, typowych bólów wieńcowych, uniesień odcinka ST w EKG, a także znamienne podwyższone wartości biomarkerów uszkodzenia miokardium oraz rodzinne występowanie choroby niedokrwiennej serca zdecydowano o wykonaniu pilnej koronarografii w celu weryfikacji podejrzenia okluzji tętnic wieńcowych. Badanie to nie potwierdziło mechanicznej przyczyny zaburzeń perfuzji w naczyniach nasierdziowych. Podejrzewamy, że przyczyną obserwowanych objawów klinicznych i elektrokardiograficznych z towarzyszącym wzrostem biomarkerów uszkodzenia miokardium mogło być zarówno ostre toksyczne działanie rifampicyny na śródbłonek naczyń i mięsień sercowy, jak i zaburzenia perfuzji w postaci zwolnienia przepływu krwi w mikrokrążeniu

na skutek niskich wartości ciśnienia tętniczego w przebiegu odwodnienia.

Rifampicyna jest związkiem zarówno szybko metabolizowanym, jak i wydalonym – jej czas półtrwania w krążeniu wynosi 2–3 godz. Nie istnieje specyficzna odtrutka przeciw temu antybiotykwowi, dlatego zastosowano leczenie objawowe: płyny, elektrolity, leki hepatoprotekcyjne. Omawiany antybiotyk wydalany jest głównie z żółcią (80%), w mniejszym stopniu z moczem (20%). Pomarańczowe zabarwienie powłok, określane mianem *red man syndrome* lub *red child syndrome*, było wcześniej opisywane u pacjentów pediatrycznych przy zastosowanych pomyłkowo dawkach rifampicyny 5-krotnie przekraczających dawki terapeutyczne [5, 6]. Hepatotoksyczność manifestująca się cholestazą wewnątrzwątrobową związana jest z silną indukcją ilości i aktywności enzymów mikrosomalnych hepatocytów, co należy uwzględniać przy wątrobowym metabolizmie innych leków [7, 8]. Opisywany pacjent negował przyjmowanie jakichkolwiek innych specyfików, negował także nadużywanie alkoholu, co mogłoby wiązać się ze zwiększoną podatnością wątroby na toksyczny efekt rifampicyny. Brak alkoholizmu w wywiadzie nie upoważniał też do rozważania kardiomiopatii alkoholowej jako poprzedzającego hospitalizację tła uszkodzenia mięśnia sercowego. Należy podkreślić, że przy krańcowo upośledzonej kurczliwości mięśnia lewej komory, grubość przegrody międzykomorowej wynosiła w skurczu 10, a w rozkurczu 9 mm. W piśmiennictwie nie znaleźliśmy opisów przypadków zatrucia tak dużą dawką rifampicyny ani zatrucia tym lekiem, przy którym obecne były kliniczne, elektrokardiograficzne i biochemiczne cechy ostrego zespołu wieńcowego. Wprawdzie znaleziono 2 opisy ostrej niewydolności serca w przebiegu terapii rifampicyną, ale w każdym z opisywanych przypadków stosowano też inny dodatkowy preparat. Te jedynie dostępne raporty przedawkowania rifampicyny w kontekście kardiologicznym dotyczą rozwoju zapalenia mięśnia sercowego ze znaczną dysfunkcją lewej komory u chorego na trąd leczonego równocześnie rifampicyną i dapsonem (sulfonamid stosowany przeciw *Mycobacterium leprae*) – opis autopsji lekarza sądowego [9] oraz interakcji rifampicyny i preparatów naparstnicy. Skuteczność leczenia niewydolności serca gwałtownie maleje wobec indukowanego rifampicyną wzmożonego metabolizmu digoksyny [10]. Dostępne są opisy ostrego zapalenia mięśnia sercowego w mechanizmie nadwrażliwości na leki, w tym także leki przeciwgruźlicze (izoniazyd, kwas paraaminosalicylowy) [11, 12]. W takich przypadkach stwierdzano eozynofilię w krwi obwodowej, a u chorych, którzy zmarli z powodu ostrej dysfunkcji lewej komory, w badaniu autopsyj-

nym znajdowano okołonaczyniowe nacieki limfocytarne i eozynofilowe, a niekiedy mikroogniska martwicy miokardium [13, 14]. Przy przewlekłym stosowaniu rifampicyny należy także liczyć się z możliwością indukcji biosyntezy przeciwciał klasy IgG i IgM, co może manifestować się rozwojem kłębkowego zapalenia nerek poprzedzonego objawami grypopodobnymi [15]. U opisywanego chorego nie było cech uszkodzenia mięszu nerek. Według naszej wiedzy jest to pierwszy opis przypadku ostrego zespołu wieńcowego indukowanego toksyczną dawką rifampicyny, któremu towarzyszyło ostre przemijające uszkodzenie wątroby i niewielkie pobudzenie szpiku bez cech uszkodzenia nerek.

Piśmiennictwo

1. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
2. Cheitlin MD, McAllister HA, de Castro CM. Myocardial infarction without atherosclerosis. *JAMA* 1975; 231: 951-9.
3. Trzos E, Kurpesa M, Rechciński T, et al. Zawał serca u młodych chorych. Opis trzech przypadków. *Pol Przegl Kardiol* 2004; 6: 115-8.
4. Rechciński T. Zawał serca po zażyciu amfetaminy. *Forum Kardiologów* 2001; 6: 78-9.
5. Bolan G, Laurie RE, Broome CV. Red man syndrome: inadvertent administration of an excessive dose of rifampin to children in a day-care center. *Pediatrics* 1986; 77: 633-5.
6. Newton RW, Forrest AR. Rifampicin overdosage – “the red man syndrome”. *Scott Med J* 1975; 20: 55-6.
7. Taillan B, Chichmanian RM, Fuzibet JG, et al. Jaundice caused by rifampicin: 3 cases. *Rev Med Interne* 1989; 10: 409-11.
8. Poupon RY, Meyniel D, Petit J, et al. Cholestatic hepatitis during treatment with I.N.H. and rifampicin: arguments in favour of the hepatotoxicity of rifampicin. *Ann Med Interne (Paris)* 1979; 130: 371-5.
9. Lau G. A fatal case of drug-induced multi-organ damage in a patient with Hansen’s disease: dapson syndrome or rifampicin toxicity? *Forensic Sci Int* 1995; 73: 109-15.
10. Boman G, Eliasson K, Odar-Cederlof I. Acute cardiac failure during treatment with digitoxin – an interaction with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 89-90.
11. Burke AP, Saenger J, Mullick F, et al. Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 764-9.
12. Kounis NG, Zavras GM, Soufras GD, et al. Hypersensitivity myocarditis. *Ann Allergy* 1989; 62: 71-4.
13. Pisani B, Taylor DO, Mason JW. Inflammatory myocardial diseases and cardiomyopathies. *Am J Med* 1997; 102: 459-69.
14. Getz MA, Subramanian R, Logemann T, et al. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis as a manifestation of severe hypersensitivity myocarditis. Antemortem diagnosis and successful treatment. *Ann Intern Med* 1991; 115: 201-2.
15. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, et al. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiological, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 108-15.