

Kamil ZALESKI  
 Agnieszka GÓRSKA  
 Małgorzata KOŁODZIEJ  
 Agnieszka WITKOWSKA  
 Anna KUJAWA  
 Zuzanna PRZYKAZA  
 Jarosław SZPONAR

## Zawał mięśnia serca w przebiegu zatrucia digoksyną i teofiliną

### Myocardial infarction in the course of digoxin and theophylline poisoning

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny  
 im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego  
 Samodzielny Publiczny Zakład  
 Opieki Zdrowotnej w Lublinie  
 Oddział Toksykologiczno-Kardiologiczny  
 Kierownik:  
 Dr n. med. Jarosław Szponar

#### Dodatkowe słowa kluczowe:

digoksyna  
 teofilina  
 zatrucie  
 zawał mięśnia serca

#### Additional key words:

digoxin  
 theophylline  
 intoxication  
 myocardial infarction

Przedstawiamy przypadek pacjenta hospitalizowanego na Oddziale Toksykologiczno-Kardiologicznym z powodu samobójczego zatrucia digoksyną i teofiliną. Obydwa leki mają złożony mechanizm działania oraz odmienny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, jednakże oba predysponują do wystąpienia komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. U opisywanego chorego obserwowano typowe dla zatrucia digoksyną zaburzenia przewodzenia i repolaryzacji mięśnia serca oraz komorowe zaburzenia rytmu serca. Podczas hospitalizacji u pacjenta wystąpiły również elektrokardiograficzne oraz biochemiczne zmiany pozwalające rozpoznać zawał mięśnia serca. Poniżej przedstawiamy analizę mechanizmów działania digoksyny i teofiliny oraz możliwy wpływ każdego z tych leków na przebieg zatrucia u naszego pacjenta.

#### Wstęp

Zatrucia digoksyną i teofiliną są stosunkowo częste w praktyce toksykologicznej. Oba leki cechują się niskim indeksem terapeutycznym, w związku z czym łatwo dochodzi do przypadkowych zatruc jatrogennych. Oba również mają znaczny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, który ujawnia się już w stężeniach terapeutycznych i nasila wraz ze stopniem przedawkowania. U pacjenta hospitalizowanego na Oddziale Toksykologiczno-Kardiologicznym doszło do samobójczego zatrucia digoksyną i teofiliną, powikłanego zawałem serca. Ten ciekawy przypadek jest okazją do prześledzenia wpływu obydwu leków w toksycznych dawkach na organizm chorego, w szczególności na jego układ sercowo-naczyniowy oraz ich wzajemnych interakcji w tym zakresie.

#### Digoksyna

Digoksyna, glikozyd naparstnicy welniestej, jest ostatnim stosowanym w kardiologii glikozydem nasercowym. Przedstawiciele tej grupy leków byli stosowani w leczeniu niewydolności serca od ponad 200 lat. Działanie lecznicze naparstnicy opisał angielski lekarz *William Withering* już w 1785 r. Jej glikozydy składają się z geniny i aglikonu. Genina, część cukrowa, odpowiada za rozpuszczalność w wodzie, szybkość wchłaniania się z przewodu pokarmowego i tkanek oraz wiązanie z białkami krwi. Aglikon, część niecukrowa, zbudowany jest z pierścienia steroidowego połączonego z pierścieniem laktonowym. Ta część glikozydów warunkuje

The aim of this paper is to present a case of the patient who was hospitalized in the Toxicology and Cardiology Department because of suicidal digoxin and theophylline intoxication. Both drugs have complicated mechanism of action and affect cardiovascular system differently, but both predispose to ventricular and supraventricular arrhythmias. In the presented patient conduction disorders, cardiac muscle repolarization disorders and ventricular arrhythmias typical to digoxin poisoning were observed. During hospitalization the patient experienced the ECG and biochemical abnormalities resulting from myocardial infarction. In our paper we have analyzed digoxin and theophylline mechanisms of action and possible impact of each of these drugs on the clinical symptoms that our patient presented.

ich działanie na mięsień sercowy [1].

Digoksyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, słabo wiąże się z białkami osocza (20-30%) [2]. Początek działania występuje po ok. 3 godzinach, zaś szczyt działania w ok. 5 godzin po podaniu doustnym.

Za podstawowy mechanizm działania, podobnie jak w przypadku amin katecholowych, uważa się zwiększenie ilości jonów wapnia dostępnego w komórce w jej fazie skurczu. W przeciwieństwie do amin, które działają przez receptory  $\beta$ -adrenergiczne, glikozydy naparstnicy powodują zwiększenie stężenia wapnia poprzez blokowanie  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPazy, pompy zlokalizowanej między innymi w błonie cytoplazmatycznej kardiomiocytów. Prowadzi to do zwiększenia stężenia sodu, co z kolei prowadzi do zahamowania odpływu  $\text{Ca}^{2+}$  do płynu pozakomórkowego w mechanizmie wymiany jonów sodowych na wapniowe i nasila uwalnianie  $\text{Ca}^{2+}$  z magazynów komórkowych [3]. Działanie to skutkuje zwiększeniem siły skurczu włókien sercowych (dodatnie działanie inotropowe), zwiększeniem ich napięcia (dodatnie działanie tonotropowe).

Innym ważnym mechanizmem działania glikozydów naparstnicy jest ich ujemne działanie dromotropowe, czyli hamowanie przewodzenia od węzła zatokowego, poprzez łącze przedsionkowo-komorowe, aż po pęczek Hisa. Wiąże się to zarówno z bezpośrednim działaniem na komórki węzła, jak i z pobudzeniem układu przywspółczulnego

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jarosław Szponar  
 W.S.S. im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego  
 SPZOZ w Lublinie  
 Al. Kraśnicka 100 20-718 Lublin  
 tel. 81 537 40 80  
 e-mail: szponar.jarek@gmail.com

oraz hamowaniem współczulnego. Konsekwencją tego jest zwolnienie akcji serca, czyli ujemne działanie chronotropowe.

Zwiększenie pobudliwości włókien Purkiniego prowadzi do nadmiernego automatyzmu i powstawania pobudzeń ektopowych zarówno w mięśniówce komór, jak i przedsionków. Jest to działanie batmotropowe dodatnie, które może powodować powstawanie groźnych arytmii.

Hamowanie  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPazy skutkuje również osłabieniem wnikania jonów sodowych do komórek kanalikowych nerek, co prowadzi do zwiększenia natriurezy i diurezy. Glikozydy naparstnicy powodują także zmniejszenie wydzielania reniny, a w konsekwencji hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Glikozydy nasercowe, niegdyś pierwszorzędowe leki stosowane w przewlekłej niewydolności serca, są obecnie stosowane coraz rzadziej. W związku z pojawieniem się nowych możliwości terapii, takich jak leki beta-adrenolityczne, inhibitory konwertazy angiotensyny czy blokery receptora aldosteronowego, wskazania do stosowania digoksyny zostały ograniczone do:

1. niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutową (LVEF  $\leq 40\%$ ) z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków z szybką akcją komór i niestabilnością hemodynamiczną (jako alternatywa dla amiodaronu);

2. niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutową (LVEF  $\leq 40\%$ ) z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków z szybką akcją komór bez niestabilności hemodynamicznej, lecz z nietolerancją  $\beta$ -blokerów, przeciwwskazaniami do ich stosowania lub wraz z  $\beta$ -blokerem, jeśli ten nie zapewnia odpowiedniej kontroli częstości komór w monoterapii;

3. jako alternatywa do iwabradyny u chorych z zachowanym rytmem zatokowym, LVEF  $\leq 45\%$  i utrzymującymi się objawami niewydolności serca NYHA II-IV, pomimo stosowania  $\beta$ -blokera, inhibitora konwertazy angiotensyny i antagonisty aldosteronu w optymalnych dawkach.

Kwalifikując chorego do leczenia digoksyną należy również pamiętać o przeciwwskazaniach, takich jak kardiomiopatia przerostowa z zawężaniem drogi odpływu, zespoły preekscytacji, hipokaliemia, hiperkalcemia, groźne komorowe zaburzenia rytmu, wieloogniskowy częstoskurcz przedsionkowy, skrobiawica serca czy istotne zaburzenia przewodzenia, które lek może nasilać, takie jak bradykardia, zespół chorego węzła zatokowego, bloki przedsionkowo-komorowe II i III stopnia [4]. Na wrażliwość na digoksynę może wpływać także hipomagnezemia [5]. Kardiowersja elektryczna po podaniu glikozydów nasercowych obciążona jest dużym ryzykiem wystąpienia istotnych zaburzeń przewodzenia oraz migotania komór. W związku z tym planowana kardiowersja elektryczna jest przeciwwskazaniem do podawania digoksyny, a w przypadku konieczności wykonania tego zabiegu u pacjenta leczonego glikozydem należy zastosować możliwie najmniejszą energię wyładowania. Konieczne jest również branie pod uwagę interakcji lekowych. Wiele leków może zwiększać

stężenie digoksyny we krwi. Są to m.in. amiodaron, niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego, inhibitory pompy protonowej,  $\text{H}_2$ -blokery, makrolidy i tetracykliny.

Digoksynę stosuje się typowo w dawce 0,125-0,25 mg/d, przy czym u chorych w wieku podeszłym, z małą masą ciała lub upośledzoną czynnością nerek zaleca się dawkę 0,0625-0,125 mg/d. U większości chorych zapewnia to stężenie leku mieszczące się w przedziale terapeutycznym (0,6-1,2 ng/ml), w związku z czym nie zaleca się rutynowego oznaczania jej stężenia. Digoksyna jest w dużej części wydalana w postaci niezmienionej przez nerki, wobec czego obniżeniu eGFR musi towarzyszyć zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między dawkami. Redukcji dawki wymaga również niewyrównana niedoczynność tarczycy, powodująca zmniejszenie eliminacji glikozydów. Nadczynność tarczycy powoduje z kolei osłabienie wrażliwości mięśnia sercowego na digoksynę, co może wymagać czasowego zwiększenia dawki do czasu wyrównania nadczynności.

Działania niepożądane digoksyny ujawniają się zwykle już przy stężeniu we krwi  $>1,0$ - $1,2$  ng/ml, a więc jeszcze w górnym zakresie stężenia terapeutycznego. Niewielki indeks terapeutyczny stanowi dużą trudność w bezpiecznym jej stosowaniu. W przypadku przedawkowania wczesnymi objawami mogą być zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, takie jak zmniejszenie apetytu, nudności, wymioty i bóle brzucha. Mogą im towarzyszyć objawy neurologiczne, np. bóle i zawroty głowy, zmęczenie i senność oraz charakterystyczne, choć bardzo rzadkie, zaburzenia percepcji kolorów - obecność żółtych lub zielonych obwódek podczas patrzenia na źródło światła.

Najgroźniejszymi objawami zatrucia są zaburzenia przewodzenia i rytmu serca. Wysokie stężenia leku nasilają jego działanie chrono-, dromo- i batmotropowe. Typowo występuje bradykardia zatokowa lub, w przypadku migotania bądź trzepotania przedsionków, zwolnienie akcji komór poniżej 60/min. Może wystąpić blok przedsionkowo-komorowy, od bloku I stopnia aż do bloku całkowitego, jak również różnego stopnia blok zatokowo-predsionkowy. Niekiedy rolę rozrusznika w zatruciu digoksyną przyjmuje węzeł przedsionkowo-komorowy. Obserwuje się wówczas rytm węzłowy lub nienapadowy częstoskurcz węzłowy o częstości 60-130/min. Zaburzenia przewodzenia są bardziej nasilone w przypadku towarzyszącej zatruciu hiperkaliemii. Taki obraz może wystąpić u chorego, u którego w trakcie leczenia digoksyną doszło do niewydolności nerek.

Zahamowaniu prawidłowego przewodzenia towarzyszy w zatruciu digoksyną zwiększenie aktywności ektopowej. Może to przyjmować postać arytmii przedsionkowych, od pojedynczych pobudzeń dodatkowych do ciężkich tachyarytmii, w tym wielokształtnego częstoskurczu przedsionkowego. Częstoskurcze przedsionkowe są często przewodzone do komór z różnego stopnia blokiem. Szczególnie niebezpieczne są arytmie komorowe, początkowo często przybierające postać bigemiii lub trigemiii,

jednak przy większym przedawkowaniu mogące być gromadne i różnokształtne. Chory zatruty glikozydami naparstnicy z napadowymi częstoskurczami komorowymi, szczególnie wielokształtnymi, jest obciążony znacznym ryzykiem wystąpienia nagłego zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór. Komorowe zaburzenia rytmu są najczęstszą przyczyną zgonu tych pacjentów. Prawdopodobieństwo wystąpienia i ciężkość wystąpienia groźnych arytmii są tym większe, im bardziej uszkodzony jest mięsień sercowy chorego, jednak u większości chorych, u których stosuje się obecnie digoksynę, uszkodzenie to jest znaczne. Nadmierną wrażliwość na glikozydy obserwuje się u chorych z hipokaliemią, często występującą z powodu stosowanych zwykle w niewydolności serca diuretyków, jak również u chorych w podeszłym wieku, wyniszczonych czy pacjentów z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc powikłaną niewydolnością prawej komory.

W elektrokardiogramach, poza zaburzeniami przewodzenia i rytmu serca, obserwuje się miseczkowate, rzadziej skośne do dołu, obniżenie odcinka ST, spłaszczenie lub odwrócenie załamka T, wydłużenie odstępu PQ oraz skracanie odstępu QT. Obniżenie odcinka ST może się utrzymywać przez kilka, a nawet kilkanaście dni [6]. Obraz ten może być zatarty lub nasilony przez inne czynniki, jak zatrucie innymi lekami, zaburzenia elektrolitowe (szczególnie hipo- bądź hiperkaliemia lub hipo- bądź hiperkalcemia) czy wystąpienie niedokrwienia lub zawału mięśnia sercowego.

W leczeniu, poza odstawieniem leku i dekontaminacją przewodu pokarmowego, istotne jest wyrównanie ewentualnej hipokaliemii i utrzymanie stężenia potasu w górnym zakresie normy. Jest to związane m.in. z wypieraniem przez  $\text{K}^+$  digoksyny z jej połączeń białkowych w sercu, a tym samym zmniejszaniem wrażliwości mięśnia na wysokie stężenie leku. Istotne jest częste kontrolowanie stężenia potasu i ewentualne korekty lub zaprzestanie suplementacji w razie przekraczania górnego zakresu wartości referencyjnych lub w przypadkach, kiedy nad zaburzeniami wynikającymi ze zwiększonego automatyzmu kardiomiocytów dominują zaburzenia przewodzenia. W tych przypadkach skuteczna okazuje się niekiedy atropina. W przeciwnym razie konieczna może być czasowa elektrostymulacja serca [7].

W leczeniu komorowych zaburzeń rytmu stosuje się, w przypadku braku przeciwwskazań,  $\beta$ -blokery, lidokainę i fenytoinę. Fenytoina znajduje zastosowanie także w leczeniu tachyarytmii nadkomorowych, a jej dodatkowym działaniem jest zmniejszenie wrażliwości na glikozydy naparstnicy poprzez wypieranie ich z połączeń z ATP-azą. Kardiowersję elektryczną wykonuje się jedynie w ostateczności.

Swoistą odtrutką w zatruciu digoksyną są fragmenty Fab przeciwciał wiążących digoksynę. Wskazaniem do ich zastosowania są m.in.: przyjęcie ponad 10 mg doustnie lub ponad 5 mg digoksyny dożylnie, stężenie digoksyny w surowicy ponad 10 ng/ml, groźne tachyarytmie komorowe przy kaliemii ponad 5 mmol/l, groźne nawracające tachyarytmie

komorowe odporne na leczenie. Podawanie przeciwciał jest metodą bezpieczną i często skuteczną, jednak z uwagi na trudną dostępność, krótki okres przydatności, wysoki koszt takiej terapii i fakt, że rzadko jest ona konieczna, stosowana jest sporadycznie [8].

W związku z dużą objętością dystrybucji digoksyna nie jest skutecznie usuwana z ustroju przez hemodializę ani dializę otrzewnową. Podejmowano próby zastosowania plazmaferezy [9]. Choć w stopniu mniejszym niż glikozydy starszej generacji (digitoksyna), digoksyna kumuluje się w tkance tłuszczowej i amyloidzie, wobec czego u osób ze znaczną otyłością lub skrobiawicą jej eliminacja trwa dłużej.

#### Teofilina

Teofilina występuje naturalnie razem z kofeiną i teobrominą, jako jeden z alkaloidów metyloksantynowych w kawie, herbacie i kakao [10]. Wykryta została po raz pierwszy w liściach herbaty w 1888 r. W lecznictwie jest stosowana od początku XX w. Początkowo była używana jako lek moczopędny i zwiększający rzut serca. W 1937 r. została po raz pierwszy zastosowana w stanie astmatycznym. Obecnie w związku z pojawieniem się leków silniej rozkurczających oskrzela, a przy tym bezpieczniejszych dla chorych, teofilina schodzi w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na drugi plan. Powinna być stosowana jedynie w razie niedostępności wziewnych  $\beta_2$ -mimetyków, glikokortykosteroidów i leków przeciwcholinergicznym, bądź ich niewystarczającego działania [11]. Mimo to, w związku z niskim kosztem terapii i wygodną dla chorych postacią, jest nadal często spotykana, szczególnie u starszych pacjentów, którzy stosują ją często od wielu lat i rezygnują z niej mniej chętnie niż z droższych preparatów wziewnych.

Teofilina dobrze (w 90-100%) wchłania się z przewodu pokarmowego. Osiąga szczytowe stężenie w osoczu po około godzinie, a w przypadku preparatów o przedłużonym działaniu po 6-10 godzinach od spożycia. W 55-60% wiąże się z białkami osocza. Jest wydalana z moczem, głównie w postaci nieczynnych metabolitów. Metabolizm teofiliny zachodzi w wątrobie przy udziale cytochromu P450 [12].

Liczne inne leki i stany wpływają na metabolizm teofiliny. Gorączka, palenie tytoniu, ciąża, równoczesne stosowanie ryfampicy, barbituranów lub karbamazepiny powodują konieczność zwiększenia dawki, podczas gdy niewydolność serca, choroby wątroby i stosowanie allopurynolu, doustnych środków antykoncepcyjnych, niektórych  $H_2$ -blokerów lub antybiotyków (makrolidy, fluorochinolony) może wymagać jej zmniejszenia. Nieuwzględnienie tych czynników może prowadzić do przewlekłych zatruc jatrogennych.

Pomimo ponad stuletniej obecności w lecznictwie, jej mechanizm działania nie został do końca poznany. Wiadomo, że powoduje rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli, naczyń krwionośnych i przewodu pokarmowego. Prawdopodobnie ma również działanie immunomodulacyjne i hamuje zapalenie alergiczne. Pobudza także ośrodek oddechowy i zwiększa jego wrażliwość na

$CO_2$ . Działanie rozkurczające ma przypuszczalnie związek z hamującym działaniem na fosfodiesterazę, blokowaniem receptorów adenozynowych oraz hamującym wpływem na gromadzenie się wapnia w miocytach. Na serce teofilina wywiera działanie ino- i chronotropowo dodatnie [13].

Teofilinę podaje się zwykle w postaci o przedłużonym działaniu 150-375 mg 2 razy dziennie. Dawka toksyczna to powyżej 7,5 mg/kg lub 4,5 g. Stężenie terapeutyczne wynosi 10-20  $\mu$ g/ml. Podobnie jak w przypadku digoksyny indeks terapeutyczny jest niewielki. Już przy tym stężeniu pojawiać się mogą nudności, wymioty oraz bóle i zawroty głowy. Stężenie powyżej 20  $\mu$ g/ml uważa się za toksyczne. Do zatrucia dochodzi zwykle drogą doustną, rzadziej dożylną. Opisano także przypadek śmiertelnego zatrucia drogą doodbytniczą oraz zatrucia noworodka przez łożysko [14,15].

Do typowych objawów zatrucia należą przyspieszenie akcji serca, komorowe i nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, wzrost ciśnienia tętniczego [16]. Dochodzić może do przełomu nadciśnieniowego. Związane jest to prawdopodobnie z pobudzeniem wydzielania amin katecholowych [17]. U chorych obciążonych chorobą niedokrwieną serca może to prowadzić do wystąpienia bólów wieńcowych lub zawału serca [18]. W patogenezie zaburzeń rytmu serca brać może również udział spowodowana wymiotami hipokaliemia i blokowanie receptorów adenozynowych [19]. W cięższych zatruciach możliwy jest także spadek ciśnienia tętniczego i wstrząs.

W ciężkich zatruciach dochodzić może do cech niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego wskutek zmniejszenia przepływu mózgowego. Jednocześnie teofilina przechodząc przez barierę krew-mózg powoduje pobudzenie czynności mózgu. Do objawów neurologicznych w zatruciach należą drżenie mięśni, pobudzenie psychoruchowe, splątanie, majaczenie, halucynacje, drgawki.

Teofilina zwiększa kwaśność soku żołądkowego i zmniejsza napięcie dolnego zwieracza przełyku. Może nasilać dolegliwości u chorych z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy oraz chorobą refluksową przełyku. W ciężkich zatruciach mogą wystąpić intensywne wymioty. W ich patogenezie, poza wyżej wymienionymi czynnikami, brać może udział także bezpośredni wpływ na ośrodek wymiotny [20]. Metyloksantyny przyspieszają również perystaltykę jelit, co może skutkować biegunką.

W ciężkich zatruciach teofilinę dochodzić może także do kwasicy nieoddechowej, rhabdmiolizy i niewydolności nerek [21].

W leczeniu zatruc ostrych obowiązuje dekontaminacja przewodu pokarmowego - płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego. Uzasadnione jest także powtarzane podawanie węgla aktywowanego, co przerywa krążenie wrotno-jelitowe teofiliny [22]. W zatruciu postaciami o przedłużonym uwalnianiu uzasadnione może być całkowite płukanie jelit. Nie istnieje odtrutka specyficzna dla teofiliny, natomiast w ciężkich zatruciach stosuje się niekiedy przyspieszoną eliminację przez hemoperfuzję bądź hemodializę. U chorych niestabilnych

hemodynamicznie stosować można nerko-zastępcze techniki ciągłe [23]. W większości przypadków skuteczne jest leczenie objawowe. W przypadku pacjentów obciążonych pulmonologicznie należy pamiętać, że podanie nieselektywnego  $\beta$ -blokeru może doprowadzić do skurczu oskrzeli.

#### Opis przypadku

Pacjent lat 78, został przyjęty na Oddział Toksykologiczno-Kardiologiczny z powodu samobójczego zatrucia digoksyną, teofiliną i zolpidemem. Około godziny 3:00 chory przyjął 30 tabl. digoksyny á 0,25 mg (7,5 mg), 30 tabl. teofiliny á 150 mg (4,5 g) oraz 20 tabl. zolpidemu á 10 mg (200 mg). Zostawił list pożegnalny.

Z wywiadu wynikało, że pacjent pozostawał pod opieką onkologiczną z powodu raka odbytnicy (resekcja odbytnicy w 2010 r.), przebył obustronną protezoplastykę stawów biodrowych (2003 r.). Około 3 tygodnie przed hospitalizacją doznał urazu biodra prawego po upadku z łóżka. Od tamtej pory miał trudności w chodzeniu. Z wywiadu od rodziny wiadomo, że od kilku miesięcy pozostawał w obniżonym nastroju.

W chwili przyjęcia na Oddział Toksykologiczno-Kardiologiczny (ok. godz. 8:00) pacjent był w stanie ogólnym ciężkim, przytomny, w utrudnionym kontakcie, z hipotensją (ciśnienie tętnicze 80/40 mm Hg). W zapisie EKG stwierdzono nienapadowy częstoskurcz węzłowy 80/min, głębokie miseczkowate obniżenie odcinka ST-T w odprawdzeniach I, II, aVF, V<sub>2</sub>-V<sub>6</sub>.

Pacjent został położony na sali intensywnej nadzoru, podłączony do monitora. Założono wkłucie centralne do prawej żyły szyjnej wewnętrznej oraz wkłucie dializacyjne do lewej żyły udowej. Założono sondę do żołądka. Podano węgiel aktywowany.

W badaniach laboratoryjnych stężenie digoksyny wynosiło 4,79 ng/ml, teofiliny 81,6  $\mu$ g/ml. Stwierdzono również podwyższone stężenie kreatyniny (1,74 mg/dl), mocznika (61,89 mg/dl), troponiny (227,3 ng/l), CK-MB 64,4 U/l, CRP 8,96 mg/l, kwasu mlekowego 10,6 mmol/l, częściowo wyrównaną kwasicy metaboliczną (pH 7,319, wodowęglany 14,1 mmol/l, niedobór zasad -10,3 mmol/l, pCO<sub>2</sub> 28,1 mm Hg), niedokrwistość normocytarną (RBC 3,4 mln, HGB 10,9 g/dl, HCT 32,7%, MCV 96 fl, MCH 31,8 pg, MCHC 33,3 g/dl). Nie obserwowano istotnych zaburzeń elektrolitowych (sód 137 mmol/l, potas 3,6 mmol/l, chlor 93 mmol/l, wapń całkowity 2,33 mmol/l, magnez 0,82 mmol/l). Hormonalna funkcja tarczycy pozostawała w normie (TSH 4,35 mIU/l, FT4 1,59 ng/ml, FT3 2,07 ng/ml).

Ze względu na hipotensję chory w pierwszej dobie hospitalizacji wymagał podawania wlewu noradrenaliny. Ponadto w leczeniu stosowano: płyn wieloelektrolitowy, 0,9%NaCl, 5% glukozę, KCl, MgSO<sub>4</sub>, ksylokaïne, deksametazon, wodowęglan sodu, omeprazol, midanium, relanium, enoksaparynę. Z uwagi na obserwowane w zapisie monitorowym liczne komorowe zaburzenia rytmu serca podawano z dobrym skutkiem fenytoinę.

W pierwszej dobie hospitalizacji rozpoczęto dwudobowe monitorowanie zapisu EKG metodą Holtera, w którym stwierdzono,

że podstawowym rytmem był rytm z łącza przedsionkowo-komorowego o średniej częstości 79/min. Zarejestrowano ok. 3 tysiące pobudeń przedwczesnych pochodzenia komorowego, liczne okresy bigemii oraz trigemii komorowej. Ponadto obserwowano dużą dynamikę zmian odcinka ST-T: początkowo miseczkowate obniżenie, następnie uniesienie (w godzinach wieczornych i nocnych), następnie ponowne obniżenie (horyzontalne/skośne do dołu).

W 12-odprowadzeniowych zapisach EKG początkowo utrzymywał się nienapadowy częstoskurcz węzłowy o częstości ok. 75/min. z miseczkowatymi obniżeniami odcinka ST-T w większości odprowadzeń (maksymalnie do 7 mm). Obserwowane w zapisie holterowskim uniesienie odcinka ST-T nie zostało zarejestrowane w zapisie 12-odprowadzeniowym. Doszło do niego bowiem w godzinach nocnych, kiedy takiego zapisu nie wykonywano. W kolejnych dobach obserwowano naprzemiennie nienapadowy częstoskurcz węzłowy i rytm zatokowy aż do trwałego powrotu rytmu zatokowego w 5. dobie, początkowo z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia, następnie z prawidłowym odstępem PQ. Do 19. doby hospitalizacji utrzymywało się stopniowo malejące skośne do dołu obniżenie odcinka ST-T. W kontrolnym dobowym monitorowaniu EKG wykonanym w 17. dobie pobytu stwierdzono rytm zatokowy o częstości od 61 do 108/min (średnio 82/min.) Zarejestrowano 1 pobudzenie komorowe oraz 2186 pobudeń przedwczesnych pochodzenia nadkomorowego. Paus powyżej 2 s ani bradykardii nie stwierdzono. W trakcie stabilizacji stanu pacjenta obserwowano okresowo wyżki ciśnienia tętniczego, maksymalnie do 163/67 mm Hg. Ze wskazań kardiologicznych do leczenia dołączono kwas acetylosalicylowy, peryndopryl oraz simwastatynę.

W kolejnych badaniach laboratoryjnych obserwowano narastanie stężenia troponiny hs. Maksymalne stężenie w 3 dobie hospitalizacji wynosiło 835,3 ng/l. Wykonano badania echokardiograficzne, nie stwierdzając odcinkowych zaburzeń kurczliwości mięśnia lewej komory. Pacjenta konsultowano kardiologicznie w Pracowni Hemodynamiki. Ze względu na ciężki stan ogólny chorego wynikający z zatrucia oraz okresowe zaburzenia świadomości uniemożliwiające wyrażenie świadomej zgody na badanie inwazyjne (koronarografia), chorego zakwalifikowano do leczenia zachowawczego.

Na podstawie obrazu klinicznego, podwyższonych parametrów zapalnych w badaniach laboratoryjnych (CRP max 78,96 mg/l) oraz stwierdzonych w rtg klatki piersiowej zągęszczęć miąższowych w polach górnych i środkowych płuc rozpoznano obustronne zapalenie płuc. Po zastosowaniu antybiotykoterapii (lewofloksacyna, ceftriakson) uzyskano poprawę stanu klinicznego chorego, normalizację parametrów zapalnych oraz regresję zmian radiologicznych.

Ze względu na utrzymujące się podczas hospitalizacji dolegliwości bólowe prawego stawu biodrowego, wymagające podawania opiatów (tramadol, morfina), wykonano rtg obu stawów biodrowych, stwierdzając po stronie prawej cechy zużycia wkładki

panewki, cechy protruzji panewki protezy, ogniska osteolizy w obrębie krętarza większego i mniejszego. Z zalecenia ortopedy wykonano tomografię komputerową miednicy, stwierdzając centralną protruzję panewki protezy prawej i podejrzenie złamania gałęzi łonowej prawej. Pełną ocenę kości łonowej uniemożliwiły artefakty z protezy. Chorego konsultowano ortopedycznie z zaleceniem dalszego planowego leczenia operacyjnie w ośrodku wykonującym poprzednią protezoplastykę. Pacjenta konsultowano także z Oddziałem Rehabilitacji. Wystawiono wniosek na wózek inwalidzki.

W pierwszych dobach pobytu na Oddziale pacjent był w utrudnionym, okresowo nielogicznym kontakcie. Szczególnie w godzinach nocnych był niespokojny, niekiedy agresywny w stosunku do personelu. W leczeniu stosowano doraźnie benzodiazepiny, następnie promazyne. W ocenie psychiatrycznej w 10 dobie hospitalizacji chory był w logicznym kontakcie, zorientowany auto- i allopsychicznie, w jasnej świadomości. Objawów wytwórczych nie prezentował. Negował obecność myśli i tendencji samobójczych. Widoczne były objawy otępienne. Nie stwierdzono wskazań do hospitalizacji psychiatrycznej. Zalecono kontrolę w Poradni Zdrowia Psychicznego oraz objęcie pacjenta stałą opieką innych osób z uniemożliwieniem samodzielnego dostępu do leków.

W 27 dobie hospitalizacji pacjenta w stanie stabilnym wypisano do domu.

### Dyskusja

Zatrucie digoksyną i teofiliną może powodować ciężkie, zagrażające życiu objawy. Ze względu na złożony mechanizm działania tych leków, wpływ na poszczególne układy organizmu w przypadku przedawkowania obu leków pozostaje trudny do przewidzenia. O ile objawy dotyczące przewodzenia pokarmowego są podobne i w przypadku złożonego zatrucia digoksyną i teofiliną spodziewać się można przede wszystkim nudności i wymiotów, to objawy ze strony układów nerwowych i sercowo-naczyniowego zależą od tego, który z leków został przedawkowany bardziej, chorób towarzyszących czy aktualnego stanu gospodarki wodno-elektrolitowej. Przebieg zatrucia zależy również od wydolności naczyniowej, jako że kłirens digoksyny zależy głównie od wydolności nerek, natomiast metabolizm teofiliny zależy od wątroby.

Najistotniejszy w takim złożonym zatruciu pozostaje jego wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Podczas gdy zatruciu teofiliną typowo towarzyszy tachykardia, zatrucie digoksyną przebiega zwykle z bradykardią i zaburzeniami przewodzenia. Oba leki predysponują do wystąpienia komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. Wydaje się, że u opisywanego przez nas chorego w zakresie układu sercowo-naczyniowego dominowało działanie digoksyny. W EKG obserwowano typowe dla zatrucia tym lekiem zaburzenia repolaryzacji, z miseczkowatymi obniżeniami odcinka ST oraz często w nim występujący częstoskurcz węzłowy. Również ekstrasystolia komorowa z licznymi okresami bigemii i trigemii komorowej odpowiada obrazowi zatrucia di-

goksyną, choć komorowe zaburzenia rytmu mogły być nasilane także przez teofilinę. W wyniku antagonistycznego wpływu obu leków na autonomiczny układ nerwowy, teofilina mogła łagodzić zaburzenia przewodzenia wywołane przez digoksynę i zapobiegać bradykardii. Podobny efekt „uśrednienia” akcji serca obserwowano w innym zatruciu digoksyną i teofiliną, opisanym w 1998 r. przez lekarzy amerykańskich [24].

Z kolei wystąpienie zawału serca jest opisywane jako możliwe powikłanie zatrucia teofiliną. Digoksyna jeszcze w latach 80. XX wieku była jednym z leków stosowanych w leczeniu zawału. Co prawda badania prowadzone pod koniec XX wieku świadczyły o zwiększonym ryzyku zgonu podczas takiej terapii i ostatecznie takiego postępowania zaniechano, jednak w dostępczej literaturze nie znaleźliśmy doniesień na temat wystąpienia zawału serca w przebiegu zatrucia digoksyną [25]. W opisywanym zatruciu nie można wykluczyć, że do zawału serca doszło bez farmakologicznego związku z zatruciem którymkolwiek z leków. Jeżeli przyczyną była nadmierna aktywacja układu współczulnego to nie sposób rozstrzygnąć, czy decydujący wpływ miało tu toksyczne stężenie teofiliny, dolegliwości bólowe, które były przyczyną podjęcia próby samobójczej, stres związany z hospitalizacją, podawana w leczeniu hipotensji noradrenalina, czy mogące się wiązać z oboma lekami zaburzenia funkcjonowania osrodkowego układu nerwowego. Ponieważ nie wykonano koronarografii, stan tętnic wieńcowych chorego pozostaje nieznany. Ustalono, że zarówno teofilina, jak i digoksyna mogą zwiększać zużycie tlenu przez mięsień sercowy [26,27]. Mimo, że nie można potwierdzić związku przyczynowego, z pewnością można przyjąć, że zatrucie było czynnikiem ryzyka cięższego przebiegu zawału.

### Podsumowanie

Digoksyna i teofilina są lekami o długiej historii stosowania w lecznictwie. Oba cechują się niskim indeksem terapeutycznym, licznymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania w dawkach terapeutycznych oraz ciężkim przebiegiem zatruc. Z tych powodów są stopniowo wypierane z zaleceń przez nowsze, bezpieczniejsze i często skuteczniejsze leki. Nadal jednak są używane często i nierzadko stanowią przyczynę zarówno przypadkowych, jak i zamierzonych zatruc. Dużo rzadziej spotykane zatrucie mieszane jest przykładem jednoczesnego występowania addytywnego działania toksycznego oraz w pewnych aspektach wzajemnego łagodzenia swojej toksyczności przez te dwa ksenobiotyki.

### Piśmiennictwo:

1. **Herman ZS:** Lek o działaniu inotropowym. [w:] Kostowski W, Herman ZS (red). Farmakologia. Podstawy farmakoterapii Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2006.
2. **Groszek B, Wilimowska J:** Glikozydy naparstnicy [w:] Pach J (red). Zarys toksykologii klinicznej Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. Kraków, 2009.
3. **Kostowski W:** Komórkowe mechanizmy działania leków na inotropizm serca. [w:] Kostowski W, Herman ZS (red). Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2006.

4. **Dubiel J, Surdacki A, Bednarek J, Kruszelnicka O:** Przewlekła niewydolność serca. [w:] Gajewski P (red). Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2015.
5. **Sonnenblick M, Abraham AS, Meshulam Z, Eylath U:** Correlation between manifestations of digoxin toxicity and serum digoxin, calcium, potassium, and magnesium concentrations and arterial pH. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 286: 1089-1091.
6. **Dąbrowski A:** Elektrokardiografia. [w:] Gajewski P (red). Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2015.
7. **Szponar J, Tchórz M, Drelich G, Gnyp L, Lewandowska-Stanek H:** Ciężkie zatrucie digoksyną - opis przypadku. *Przeegl Lek*. 2011; 68: 515-517.
8. **Chan BS, Buckley NA:** Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014; 52: 824-836.
9. **Jankowski K, Kaźmierczak A, Grzeszczyk M, Ognista-Gajda A, Koczej-Bremer M. i wsp:** Zastosowanie plazmaferezy w leczeniu ciężkiego zatrucia digoksyną - opis przypadku. *Post Nauk Med*. 2010; 3: 192-194.
10. **Tarchalska-Kryńska B:** Leki stosowane w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. [w:] Kostowski W, Herman ZS (red). *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa, 2006.
11. **Pierzchała W, Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Bochenek G, Gajewski P:** Choroby dróg oddechowych [w:] Gajewski P (red). *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*. Kraków, 2015.
12. **Klimaszuk D, Kołaciński Z, Szajewski J:** Zatrucia lekami i substancjami psychoaktywnymi [w:] Gajewski P (red). *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*. Kraków, 2015.
13. **Magdalan J:** Zatrucie teofiliną. *Adv Clin Exp Med*. 2005; 6: 1319-1326.
14. **Kopacz P, Kula K:** Śmiertelne zatrucie teofiliną w postaci tabletek przyjętych doodbytniczo. *Arch Med Sąd Krym*. 2014; 64: 158-164.
15. **Nagahama H, Nagano K, Yamanaka I, Kasagawa J, Seki I. et al:** Severe theophylline toxicity in a pregnant asthmatic patient. *Masui Jpn J Anesthes*. 1993; 42: 1076-1080.
16. **Sessler CN, Cohen MD:** Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990; 98: 672-678.
17. **Kearney TE, Manoguerra AS, Curtis GP, Ziegler MG:** Theophylline toxicity and beta-adrenergic system. *Ann Intern Med*. 1985; 102: 766-769.
18. **Shannon MW:** Predictors of major toxicity after theophylline overdose. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 1161-1167.
19. **Ujhelyi MR, Hulula G, Skau KA:** Role of oxygenous adenosine as a modulator of theophylline toxicity. *Crit Care Med*. 1994; 22: 1639-1646.
20. **Howell RE, Muehsam WT, Kinnier WJ:** Mechanism for the emetic side effect of xanthine bronchodilators. *Life Sci*. 1990; 46: 563-568.
21. **Teweleit S, Hippus M, Pfeifer R, Hoffmann A:** Rhabdomyolysis as a rare complication of theophylline poisoning. *Med Klin (Munich)*. 2001; 96: 40-44.
22. **Stork CM, Howland MA:** Theophylline. [w:] Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. (red). *Clinical Toxicology*. Saunders. Toronto, 2001.
23. **Kurczabińska-Luboń D, Nowicka M, Stołtny L, Luboń D, Lubina A. i wsp:** Ciężkie zatrucie teofiliną u 16-letniej dziewczynki leczone za pomocą hemodializy - opis przypadku. *Anest Intens Ter*. 2005; 4: 251-254.
24. **Williams RH, Erickson T:** Evaluating digoxin and theophylline intoxication in the emergency setting. *Lab Med*. 1998; 29: 158-162.
25. **Leor J, Goldbourt U, Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H. et al:** Digoxin and mortality in survivors of acute myocardial infarction: observations in patients at low and intermediate risk. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995; 9: 609-617.
26. **Tarchalska-Kryńska B:** Leki stosowane w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc [w:] Kostowski W, Herman ZS (red). *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa, 2006.
27. **Covell JW, Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH:** Studies on digitalis. XVI. Effects on myocardial oxygen consumption. *J Clin Invest*. 1966; 45: 1535-1542.