

Elektrokardiogram miesiąca/*Electrocardiogram of the month*

Niezwiązane z leczeniem utrwalone zmiany elektrokardiograficzne imitujące wpływ glikozydów naparstnicy

Non-drug-related persistent electrocardiographic changes mimicking digitalis effect

Paweł Rostoff, Andrzej Gackowski, Ewa Konduracka, Danuta Mroczek-Czernecka, Artur Pietrucha, Mateusz Wnuk, Rafał Grzybczak, Paweł Kruszc, Urszula Czubek, Wiesława Piwowarska

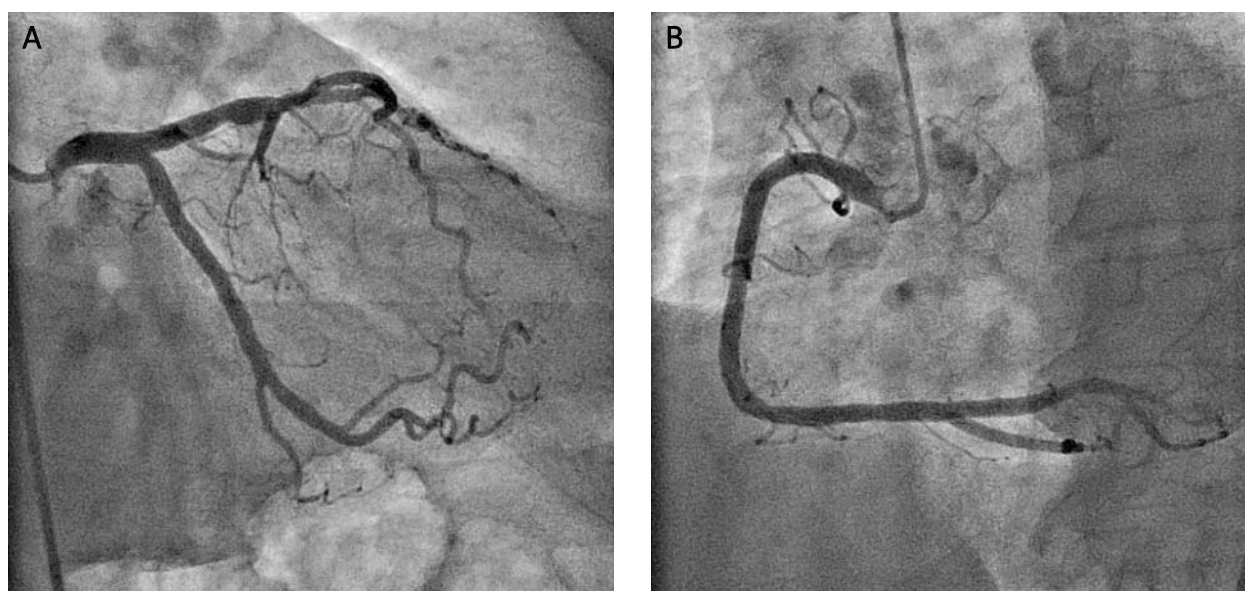
Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, KSS im. Jana Pawła II, Kraków

Kardiologia Pol 2007; 65: 1506–1509

Chory w wieku 62 lat, z nadciśnieniem tętniczym 3 stopnia wg ESH/ESC 2007 (maksymalne wartości ciśnienia tętniczego 200/120 mmHg), z otyłością brzuszna, zaburzeniami gospodarki lipidowej (zespół metaboliczny), z niecharakterystycznymi dolegliwościami bólowymi w klatce piersiowej, zawrotami głowy i zasłabnięciami od wielu lat oraz silnie obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku nagłych zgonów sercowych (SCD), został skierowany przez lekarza rodzinnego do pracowni hemodynamiki z wstępnym rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS).

W dniu przyjęcia u chorego wystąpiła pełna utrata przytomności, z zachowaną czynnością zwieraczy, poprzedzona spoczynkową dusznością, nudnościami, ogólnym osłabieniem i bólem głowy. Ciśnienie tętnicze krwi przy przyjęciu wynosiło 180/110 mmHg. Chory był przewlekłe leczony kwasem acetylosalicylowym 75 mg/dobę, metoprololem 100 mg/dobę, enalaprylem 10 mg/dobę i monoazotanem izosorbidu 100 mg/dobę.

W koronarografii stwierdzono prawidłowy obraz nasierdziejowych tętnic wieńcowych (Rycina 1). Wykluczenie ostrego zawału serca zostało potwierdzone wielokrotnymi ozna-



Rycina 1. Prawidłowy obraz lewej (A) i prawej tętnicy wieńcowej (B) w koronarografii

Adres do korespondencji:

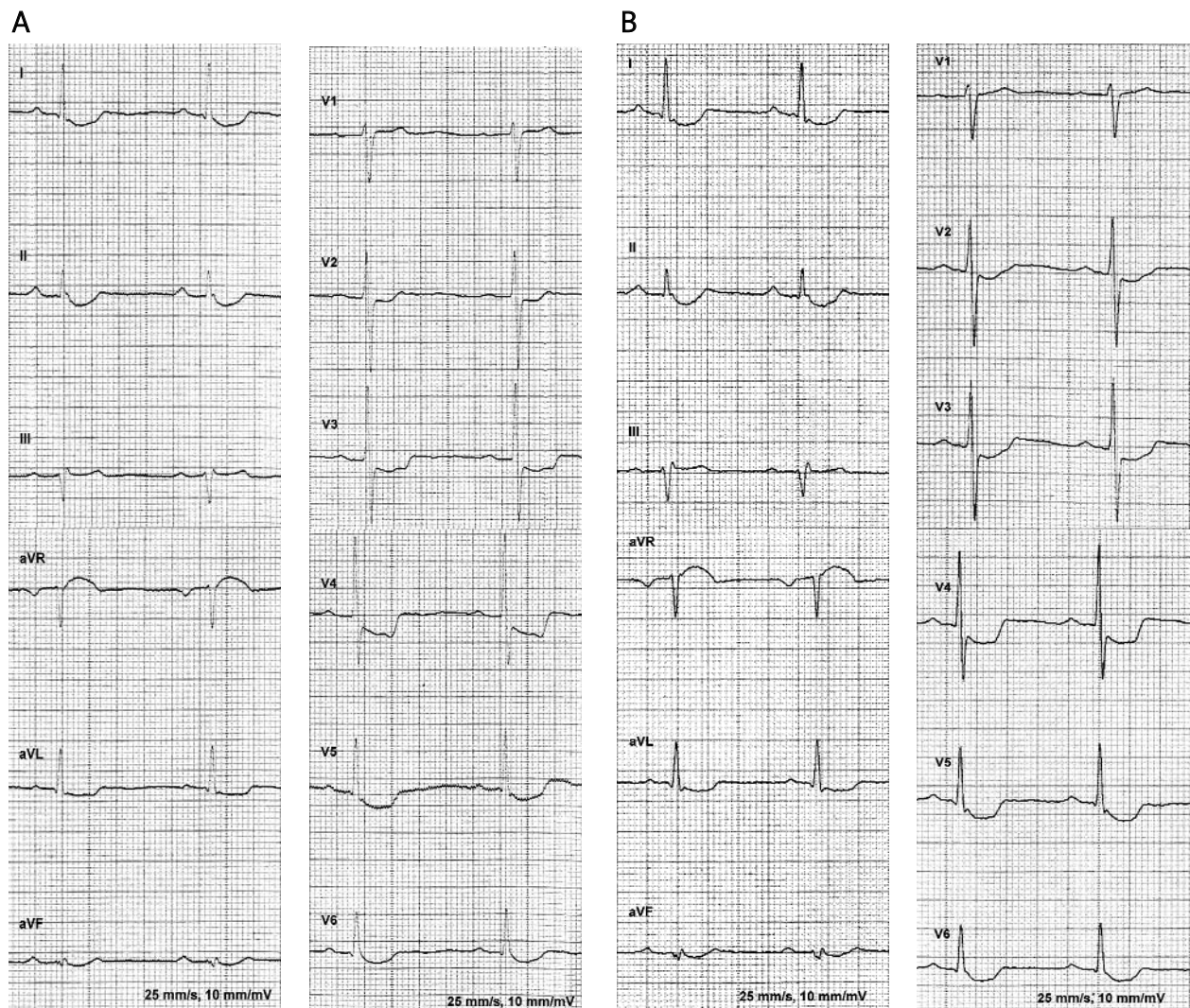
dr n. med. Paweł Rostoff, Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum* UJ, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków, tel./faks: +48 12 633 67 44; e-mail: prostoff@vp.pl

czniami markerów uszkodzenia mięśnia sercowego (cTnI 0,00 ng/ml, CK 86 U/l, CK-MB 17 U/l). Stwierdzony prawidłowy poziom NT-proBNP (13,8 pg/ml; norma <125,0 pg/ml) przemawiał przeciwko przeciężeniu mięśnia komór, zaś prawidłowe poziomy D-dimerów (89 µg/l; norma <160 µg/l) były podstawą wykluczenia ostrej zatorowości płucnej.

W EKG spoczynkowym wykonanym przy przyjęciu (Rycina 2A) stwierdzono wydłużenie odcinka PQ do 240 ms, miesięzkowate obniżenia odcinków ST w odprowadzeniach I, II, aVL, aVF, V₂-V₆, kopulaste uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu aVR, spłaszczenie załamków T oraz skrócenie skorygowanego wzorem Bazetta odstępu QT (QTc 320-350 ms), co mogło przemawiać za wpływem preparatów naparstnicy na EKG [1]. Jednakże chory zaprzeczał przyjmowaniu ktoregokolwiek z dostępnych na rynku glikozydów nasercowych, a także możliwości omyłkowego lub celowego zatrucia naparstnicą (*Digitalis spp.*). Co ciekawe, od około roku, kilkakrotnie w ciągu dnia,

występowały u chorego napadowe, samoistnie ustępujące zaburzenia percepcji barw o charakterze całkowitej ślepoty barwnej (achromatopsja) i widzenia na żółto (ksantopsja), a także zaburzenia widzenia o charakterze mroczków przed oczami, widzenia zamazanych konturów przedmiotów, widzenia „przez mgłę”, co mogło dodatkowo potwierdzać hipotezę zatrucia glikozydami naparstnicy. Oznaczony we krwi poziom digoksyny wynosił 0,21 ng/ml (zakres terapeutyczny 0,90-2,00 ng/ml).

Wykluczono zaburzenia elektrolitowe. Poza minimalnie obniżonym poziomem magnezu w surowicy (0,73 mmol/l; norma 0,74-0,99 mmol/l), stężenia potasu (4,1 mmol/l), sodu (138 mmol/l), wapnia całkowitego (2,28 mmol/l) i zjonizowanego (1,19 mmol/l) mieściły się w zakresach referencyjnych. Także poziom TSH (1,625 µIU/ml) był w normie. Ze względu na nieprawidłową glikemię na czczo (6,5 mmol/l) wykonano doustny test tolerancji glukozy i rozpoznano upośledzoną tolerancję glukozy. Poziomy kreatyniny,



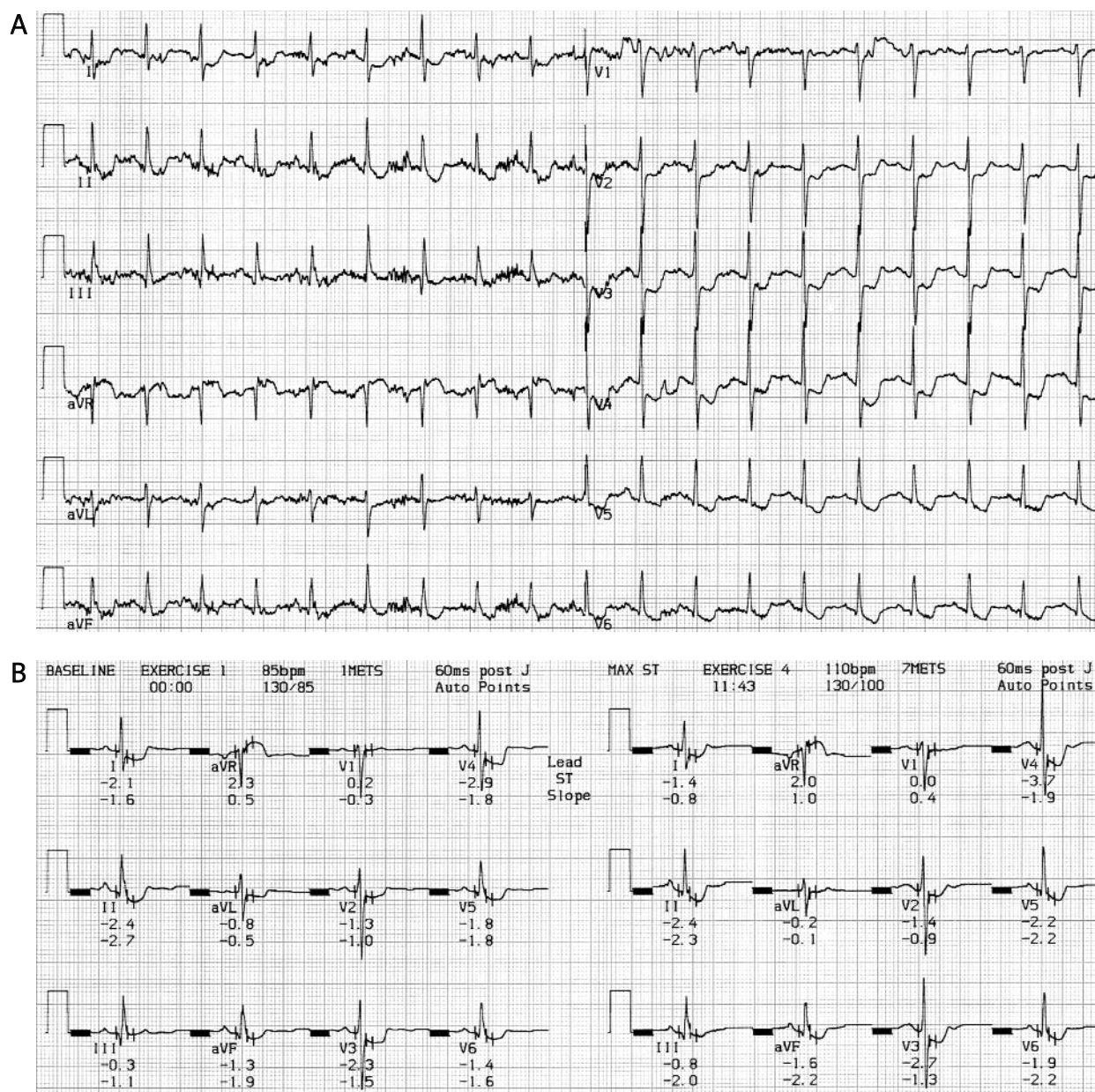
Rycina 2. EKG spoczynkowy przed wykonaniem koronarografii (A) i przy wypisie z kliniki po 12 dobach hospitalizacji (B)

mocznika, bilirubiny i aminotransferaz (AspAT, AlAT) były prawidłowe.

W badaniu echokardiograficznym, poza umiarkowanie powiększonym lewym przedsionkiem (42 mm), nie stwierdzono innych nieprawidłowości. Kurczliwość mięśnia lewej i prawej komory serca była prawidłowa, z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) 55%, bez cech przerostu mięśnia serca. W 24-godzinny monitorowaniu EKG metodą Holtera nie obserwowano istotnych zaburzeń rytmu serca. Nie stwierdzono także późnych potencjałów komorowych w uśrednionym EKG wysokiego wzmocnienia. Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa (Rycina 3.) była klinicznie ujemna i wykazała prawidłową

tolerancję wysiłku. Podczas testu nie wystąpiły zaburzenia rytmu ani znamienne wysiłkowe zmiany odcinka ST, w odniesieniu do zapisu spoczynkowego. Przeprowadzone badania diagnostyczne w kierunku nadwrażliwości zatoki szyjnej, zespołu wazowagalnego i hipotonii ortostaticznej także nie wyjaśniły przyczyny zasłabnięć i omdlenia.

Ze względu na rodzinny wywiad SCD (ojciec zmarł w wieku 48 lat, siostra w wieku 52 lat) oraz występowanie podobnych objawów klinicznych (nawracające zasłabnięcia i omdlenia, niecharakterystyczne bóle zastawkowe) i obecność utrwalonych zmian w EKG (Rycina 4.) u 33-letniego syna chorego, u którego scyntygrafia wysiłkowa serca była ujemna, zostało wysunięte podejrzenie rodzinne



Rycina 3. EKG na szczycie wysiłku (A) i uśredniony wynik elektrokardiograficznej próby wysiłkowej wg zmodyfikowanego protokołu Bruce'a (B)

występującej, genetycznie uwarunkowanej kanałopatii, w tym zespole Brugada. Wykonany u przedstawianego chorego test z flekainidem (150 mg *i.v.*) był ujemny.

Chorego skonsultowano neurologicznie, wykonano badanie ultrasonograficzne tętnic dogłowych oraz zdjęcie czynnościowe kręgosłupa szyjnego – nie stwierdzono patologii.

Pomimo skutecznego leczenia farmakologicznego (ramipryl 10 mg/dobę, losartan 50 mg/dobę, amlodypina 10 mg/dobę, metoprolol 100 mg/dobę, spironolakton 25 mg/dobę) i prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego oraz ustąpienia dolegliwości, u chorego utrzymywały się przetrwałe zmiany w EKG o charakterze mieszczkowatych obniżeń ST w odprawzeniach I, II, aVL, aVF, V₂–V₆, kopulaste uniesienia odcinka ST w aVR oraz skrócenia QTc do 340–360 ms w każdym badaniu EKG.

W analizie przyczyn ww. zmian w EKG u chorego z nadciśnieniem tętniczym wzięto pod uwagę ostatnie doniesienia o roli endogennych czynników naporstnicopodobnych (ang. *endogenous digitalis-like factors*, DLF) w etiopatogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego [2, 3]. Zalicza się do nich głównie syntetyzowane przez korę nadnerczy

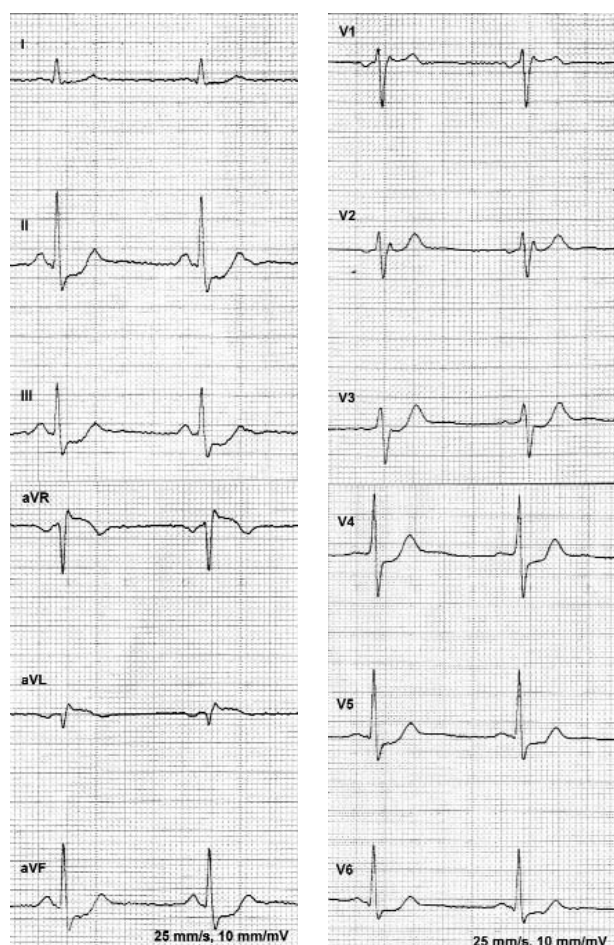
hormony steroidowe, klasyfikowane jako kardenolidy (endogenne ouabaina i digoksyna) i bufadienolidy (proscillaridyna A, 19-norbufalina, telocinobufagenina, marinobufagenina, resibufagenina) [2, 3]. Jak wynika z piśmiennictwa, mechanizmy działania endogennych DLF są takie same jak glikozydów naporstnicy i polegają na swoistym wiązaniu z α -podjednostką Na⁺, K⁺-ATP-azy (EC 3.6.1.37), co prowadzi do zahamowania jej aktywności enzymatycznej [2]. W badaniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych i w badaniach klinicznych wykazano, że DLF uczestniczą w regulacji ciśnienia tętniczego krwi, a także mają wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego i rytm serca [2]. Z punktu widzenia kardiologa szczególnie istotny jest, obecnie szeroko dyskutowany, możliwy udział DLF w etiopatogenezie pierwotnego nadciśnienia tętniczego [2, 3]. Wiadomo, że hipertensyjne działanie wysokich poziomów DLF wynika z zahamowania aktywności Na⁺, K⁺-ATP-azy w komórkach mięśni gładkich naczyń, kardiomiocytach i neuronach adrenergicznych [3]. Rośnie także zainteresowanie poliklonalnymi przeciwciałami skierowanymi przeciw DLF (głównie digoksynie), a także kompetycyjnymi inhibitorami wiązania DLF z Na⁺, K⁺-ATP-azą (kanrenon, PST 2238), jako nową grupą leków hipotensyjnych [3].

Na podstawie całości obrazu klinicznego prezentowanego chorego oraz danych z piśmiennictwa można wysunąć hipotezę, że wysokie wartości ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia widzenia, w tym szczególnie ksantopsja, oraz obserwowane przetrwałe zmiany w EKG naśladujące efekt działania glikozydów naporstnicy mogły mieć ścisły związek z metabolizmem endogennych DLF. Ograniczone możliwości diagnostyki w tym kierunku (poza oznaczeniem stężenia digoksyny) uniemożliwiają jednak w chwili obecnej weryfikację tej hipotezy. W dostępnym piśmiennictwie brak informacji na temat wpływu wysokich poziomów DLF na EKG. Biorąc jednak pod uwagę identyczne mechanizmy działania endogennych DLF i glikozydów naporstnicy, efekt taki wydaje się prawdopodobny.

Zwracamy się do Pani Profesor z uprzejmą prośbą o interpretację przedstawionych elektrokardiogramów i wskazanie możliwego wyjaśnienia obserwowanych utrwalonych zmian w EKG, niezwiązanych z zażywaniem przez chorego lekami.

Piśmiennictwo

1. Dąbrowska B, Dąbrowski A. Podręcznik elektrokardiografii. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL*, Warszawa 2002.
2. Neshar M, Shpolansky U, Rosen H, et al. The digitalis-like steroid hormones: new mechanisms of action and biological significance. *Life Sci* 2007; 80: 2093-107.
3. Haddy FJ. Role of dietary salt in hypertension. *Life Sci* 2006; 79: 1585-92.



Rycina 4. EKG spoczynkowy 33-letniego syna chorego