

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Στηθάγχη Prinzmetal και Οξύ Πνευμονικό Οίδημα, ως Αποτέλεσμα Εργοτισμού

ΙΩΣΗΦ Ε. ΚΑΡΑΝΤΟΥΜΑΝΗΣ, ΚΩΣΤΑΣ Α. ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, ΕΛΕΝΗ Σ. ΚΑΡΑΠΑΤΣΟΥΔΗ,
ΑΝΤΩΝΗΣ Γ. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ Δ. ΚΑΡΑΛΗ, ΜΙΧΑΗΛΗΣ Ν. ΠΑΠΙΤΣΑΣ,
ΠΑΝΤΕΛΗΣ Χ. ΜΑΚΡΙΑΔΗΣ

Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Έδεσσας

Λέξεις ευρετηρίου:
Εργοτισμός,
Στηθάγχη
Prinzmetal,
Ημικρανία,
παράταση του QT.

Παρουσιάζουμε περίπτωση γυναίκας, με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία που η λήψη παραγώγων της Εργοταμίνης για ημικρανία, ταυτόχρονα με β-αποκλειστή, ομπεπραζόλη και S-σιταλοπράμη προκάλεσε στηθάγχη Prinzmetal, υπέρταση, οξύ πνευμονικό οίδημα, παράταση του QT και εμφάνιση R on T μη εμμένουσας VT.

Τα τελευταία χρόνια όλο και πιο συχνά υπάρχουν ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για διαφορετικές παθήσεις, από γιατρούς διαφορετων ειδικοτήτων.

Η κεφαλαλγία αποτελεί το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα που παρατηρείται στο 70-75% των γυναικών και 55-60% των ανδρών¹. Οι ημικρανίες επηρεάζουν περίπου το 12% του ανδρικού και το 24% του γυναικείου πληθυσμού, για ένα μεγάλο διάστημα της ζωής τους (μεταξύ 25 και 55 χρόνων) και με σημαντικό οικονομικό και κοινωνικό κόστος. Ο γιατρός που θα απευθυνθούν τα άτομα με πονοκεφάλους, θα πρέπει να είναι ενημερωμένος όχι μόνο για τις διαφορετικές αιτίες του προβλήματος, αλλά και για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής αγωγής που εκτός από την ακριβή διάγνωση απαιτείται γνώση της πιθανής αλληλεπίδρασης των σκευασμάτων που χορηγεί, με φάρμακα που τυχόν ταυτόχρονα να λαμβάνει ο ασθενής για άλλα νοσήματα.

Οι κρίσεις ημικρανίας έντονου πόνου συχνά αντιμετωπίζονται με εξειδικευμένα φάρμακα. Για δεκαετίες, «πρώτης γραμμής» φάρμακα εθεωρούντο τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας, εργοτοαλκαλοειδή² (εργοταμίνη, και διυδροεργοτα-

μίνη), λόγω δράσης στους υποδοχείς της σεροτονίνης. Το γεγονός όμως ότι τα εργοτοαλκαλοειδή μπορούν να δράσουν και σε άλλους υποδοχείς (α-αδρενεργικούς, ντοπαμινεργικούς) οδηγεί στην εμφάνιση και σοβαρών παρενεργειών (ναυτία, έμετο, ίλιγγο, γαστρεντερικές διαταραχές, διάρροια, ξηροστομία) και σε χρόνια χορήγηση μπορεί να προκαλέσουν Εργοτισμό^{3,4} (κυάνωση, νέκρωση, έμφραγμα μυοκαρδίου). Ακόμη προκαλούν αρτηριακή υπέρταση ενώ παρατηρήθηκε και πνευμονική υπέρταση.^{4,5} Η επίπτωση επιπλοκών από εργοτοαλκαλοειδή υπολογίζεται σε 0,5/100.000/έτος.⁶

Τα φάρμακα αυτά έχουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα, η απορρόφησή τους όμως αυξάνει όταν συνδυάζονται με καφεΐνη. Το γεγονός ότι η 5-HT συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της ημικρανίας, ώθησε τους ερευνητές στην ανακάλυψη της σουματριπάνης (Imigran[®]) και της διυδροεργοκριστίνης (Fenitina[®]). Όλα τα φάρμακα της κατηγορίας των αλκαλοειδών της ερυσιβώδους όλυρας, έχουν αντένδειξη σε περιφερικές αγγειοπάθειες, στεφανιαία ανεπάρκεια, σοβαρή υπέρταση, σοβαρή έκπτωση της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας και την

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
14 Μαΐου 2010
Ημερ. αποδοχής:
30 Μαΐου 2010

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Ιωσήφ Καραντουμάνης

Γενικό Νοσοκομείο
Έδεσσας, Καρδιολογική
Κλινική, Τέγμα Εργατιά,
582 00 Έδεσσα
e-mail: iosifkar@gmail.com

κροταφική αρτηρίτιδα. Ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούν είναι η ναυτία, έμετοι, κράμπες, μυαλγία, προκάρδια δυσφορία ή και σθηθαγχικό άλγος, ενώ σε πολύ λίγες περιπτώσεις παρατηρήθηκε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα: Αυξημένος κίνδυνος εργοτισμού με μακρολίδια, τετρακυκλίνες, αντιϊικά, ιμιδαζόλες συμπαθομιμητικά και σιμετιδίνη. Αυξημένος κίνδυνος αγγειόσπασμου σε συγχορήγηση με β-αποκλειστές και αγγειοσπαστικούς παράγοντες.

Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά της ημικρανίας είναι και τα αντικαταθλιπτικά, τρικυκλικά αλλά και οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναρόσληψης της σεροτονίνης⁷, όπως η S-σιταλοπράμη (Entact[®]). Έχουν δράση ομοιάζουσα την κινιδίνη στην καρδιακή αγωγιμότητα, προκαλώντας την επιβράδυνσή της. Πράγματι, η σπουδαιότερη αντένδειξη στη χρήση τρικυκλικών είναι οι διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας, όπως ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ο αποκλεισμός αριστερού σκέλους του δεματίου του His και η παράταση του διαστήματος QT. Όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με εργοτοαλοκλειδία αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ταυτόχρονη λήψη ομεπραζόλης, μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων της S-σιταλοπράμης στο αίμα.^{8,9}

Περιγραφή περιστατικού

Γυναίκα 72 ετών παραπέμφθηκε από Κέντρο Υγείας λόγω δύσπνοιας από 10ήμερου σταδιακά επιδεινούμενης και αρρυθμιακής αρτηριακής πίεσης.

Στο ιστορικό της η ασθενής είχε νοσηλεία στην καρδιολογική κλινική του Νοσοκομείου μας το 2007 λόγω εμφάνισης οπισθοστερνικού άλγους στην κόπωση από 7ήμερου. Σε υπερηχογραφική εξέταση, είχε φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και μικρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας. Μετά από θετική δοκιμασία κόπωσης για προκλητή ισχαιμία μυοκαρδίου, παραπέμφθηκε σε αιμοδυναμικό εργαστήριο όπου βρέθηκε να έχει φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Το 2009 είχε πάλι νοσηλεία σε άλλο νοσοκομείο του νομού, με τα ίδια συμπτώματα ενώ είχε μια μικρή επιδείνωση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας και παραπέμφθηκε εκ νέου σε αιμοδυναμικό έλεγχο για την εκτίμηση της βαλβιδοπάθειας και έλεγχο των στεφανιαίων αγγείων. Τα αποτελέσματα του καρδιακού καθετηριασμού βρήκαν πάλι φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία και μετρίου βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας, με μικρού βαθμού ανεπάρκεια.

Η ασθενής ελάμβανε λόγω επεισοδίων ημικρανίας,

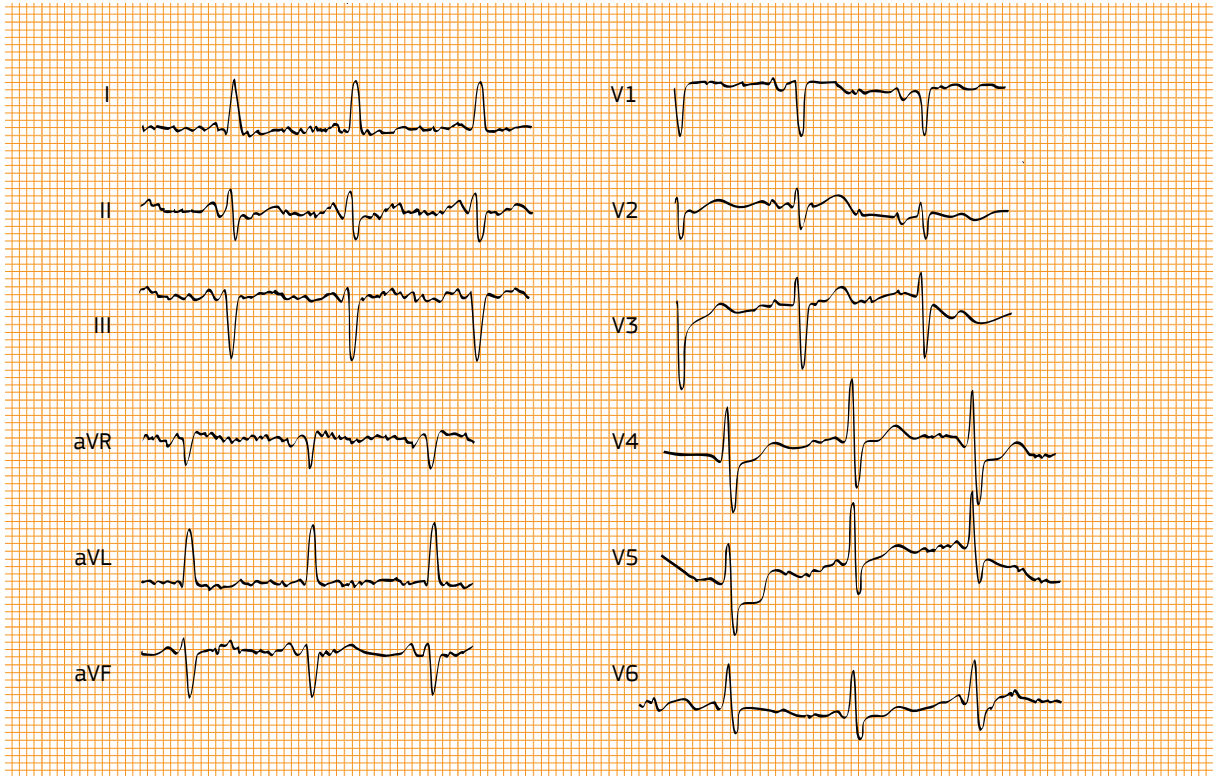
ένα τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό, την S-σιταλοπράμη (Entact[®]) και ένα εργοτοαλοκλειδία τη διυδροεργοκρίπίνη (Fenitina[®]) σε χρόνια λήψη. Ακόμη ελάμβανε β-αποκλειστή (καρβεδιλόλη 6,25 mg × 2), ασπιρίνη 100 mg × 1 και ομεπραζόλη 20 mg × 1.

Διαπιστώθηκε οξύ πνευμονικό οίδημα και αιχμή αρτηριακής πίεσης 210/140 mmHg. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα της εισαγωγής (Εικόνα 1) είχε πρόσθιο ημισκελικό αποκλεισμό που προϋπήρχε. Εισήχθη στη Στεφανιαία μονάδα όπου και αντιμετωπίστηκε με έντονη διούρηση με φουροσεμίδη ενδοφλεβίως και σπειρονολακτόνη, ενώ λόγω αυξημένης αρτηριακής πίεσης είχε τεθεί σε νιτρούδη iv, με αποτέλεσμα την υποχώρηση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της κλινικής εικόνας. Η λοιπή αγωγή περιελάμβανε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, καρβεδιλόλη 12,5 mg × 2, σαρτάνη, γαστροπροστασία με ομεπραζόλη iv, καθώς συνέχισε να λαμβάνει και τα φάρμακα για την ημικρανία, Fenitina[®] και Entact[®]. Την επόμενη μέρα το μεσημέρι στο ΗΚΓ (Εικόνα 2) υπήρξε αρνητικοποίηση των T στις II, III, AVF, και V3-V6, με παράταση του διαστήματος QT (640 ms) και σαν αποτέλεσμα να εμφανίσει την επόμενη μέρα το πρωί επεισόδια R on T ριπές μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (Εικόνα 3), με συνοδό σθηθαγχικό επεισόδιο. Στον υπερηχογραφικό έλεγχο βρέθηκε να έχει φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (EF=73%), μετρίου βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας (v=3,30 m/s, PGr=43 mmHg) και μικρού βαθμού ανεπάρκεια της Τριγλώχινας με PASP=40 mmHg. Ακολούθησε τροποποίηση της αγωγής, με αύξηση του β-αποκλειστή, προσθήκη Μαγνησίου iv, αμιλοδιπίνης 5 mg × 2 και διακοπή των Entact[®] και Fenitina[®]. Η ασθενής παρέμεινε αιμοδυναμικά σταθερή, χωρίς να κινητοποιήσει μυοκαρδιακά ένζυμα και το τεστ τροπονίνης T ήταν αρνητικό. Εντός 24 ωρών το διάστημα QT επανήλθε στα φυσιολογικά όρια, με παραμονή όμως των αρνητικών T. Μετέβει σε θάλαμο και εξήλθε με φαρμακευτική αγωγή και οδηγίες.

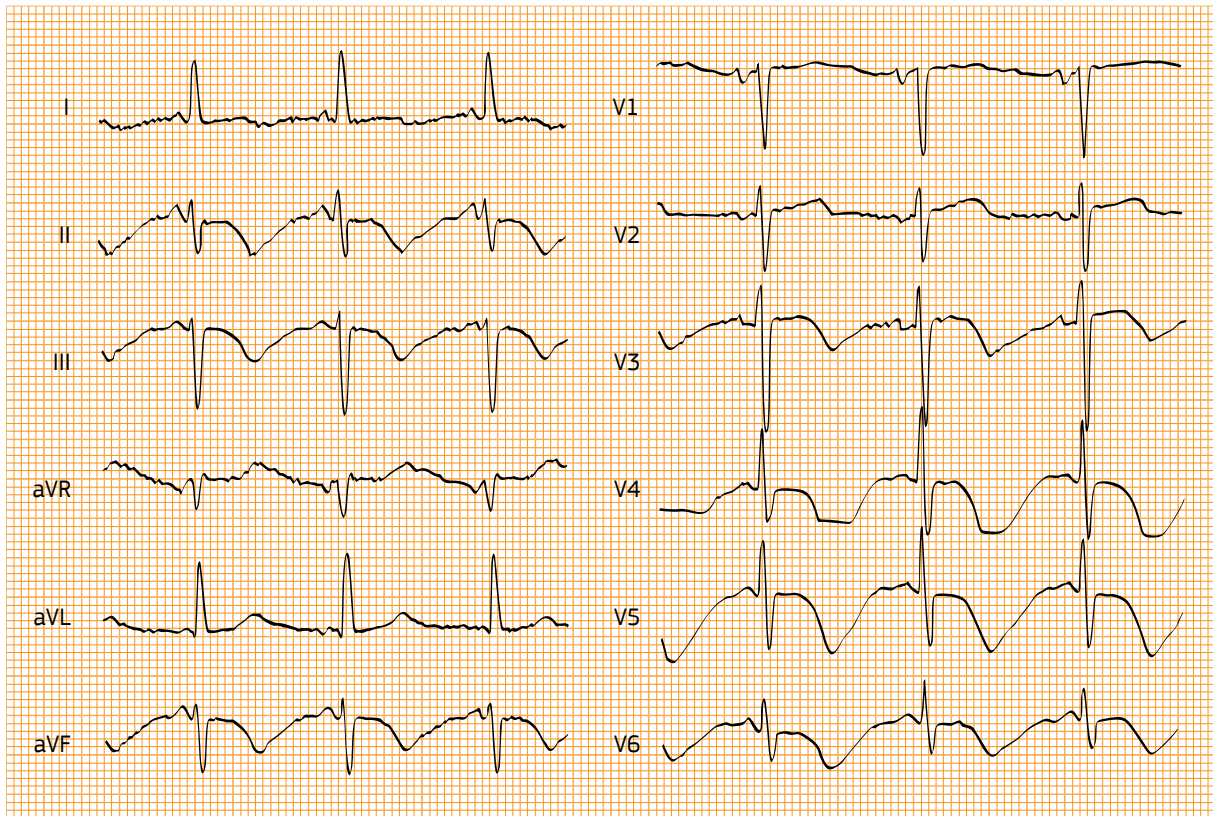
Συζήτηση

Στα πλαίσια του προβληματισμού μας για την απροσδόκητη επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ και την εμφάνιση ριπών R on T μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, οδηγηθήκαμε στην αναζήτηση των πιθανών αιτιών που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν το γεγονός αυτό.

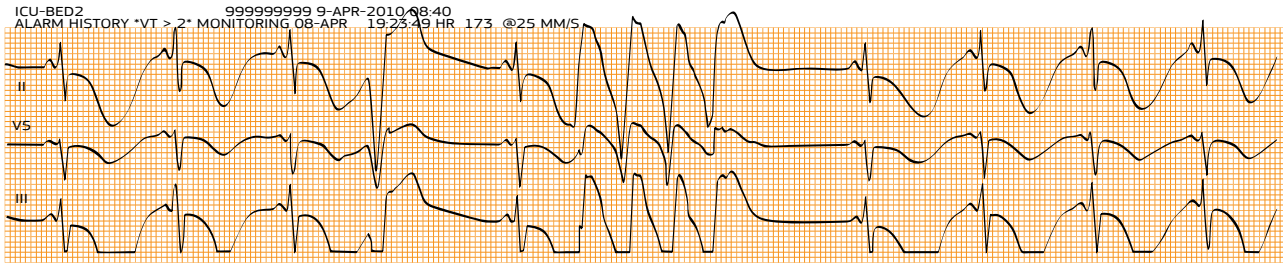
Καταρχήν πρέπει να υπήρχε κάποιος λόγος που η ασθενής παρουσίασε οξύ πνευμονικό οίδημα, με φυ-



Εικόνα 1. ΗΚΓ Εισαγωγής.



Εικόνα 2. ΗΚΓ με παράταση του QT.



Εικόνα 3. R on T VT.

σιολογικό κλάσμα εξώθησης και έχοντας δυο στεφανιογραφίες προ τριετίας και προ έτους, με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία και μόνο μια μετρίου βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας που δεν μπορούσαν να εξηγήσουν την εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Αναζητώντας τη σχέση που θα μπορούσαν να έχουν τα φαρμακευτικά σκευάσματα που ελάμβανε η ασθενής, τόσο στην εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας όσο και στην παράταση του διαστήματος QT, βρήκαμε την άμεση συσχέτιση και των τεσσάρων κατηγοριών. Υπήρξε ένας φαύλος κύκλος μεταξύ τους.

Η χρόνια χορήγηση της διυδροεργοκριστίνης (Fenitina®) που είναι αγγειοσυσπαστικό, έχει αντένδειξη στη συγχορήγηση με β-αποκλειστή (που μάλιστα αυξήθηκε κατά την εισαγωγή), λόγω της επιδείνωσης του σπασμού των στεφανιαίων αγγείων και της εμφάνιση στηθάγχης (στηθάγχη Prinzmetal). Εξάλλου είναι γνωστή η δοκιμασία Εργονοβίνης - ένα αλκαλοειδές της ερυσιβάδους όλυρας με α-αδρενεργικές και σεροτονινεργικές δράσεις - για την πρόκληση σπασμού στα στεφανιαία αγγεία που είναι ευαίσθητη και ειδική γιατί τα αγγεία που είναι επιρρεπή σε σπασμό, εμφανίζουν μεγάλη ευαισθησία στις αγγειοσυσπαστικές της ιδιότητες¹⁰. Η δοκιμασία συνοδεύεται από δυνητικό κίνδυνο εμφάνισης παρατεταμένου σπασμού με σημαντική ισχαιμία και σοβαρές αρρυθμίες. Η κλασική ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα του σπασμού των στεφανιαίων αγγείων είναι η ανύψωση του ST, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και πτώση του ST μόνο ή και αλλοιώσεις του επάρματος T. Σε ασθενείς με στηθάγχη Prinzmetal η αναστολή των β υποδοχέων μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις καθώς η α-αδρενεργική αγγειοσύσπαση θα μεί-

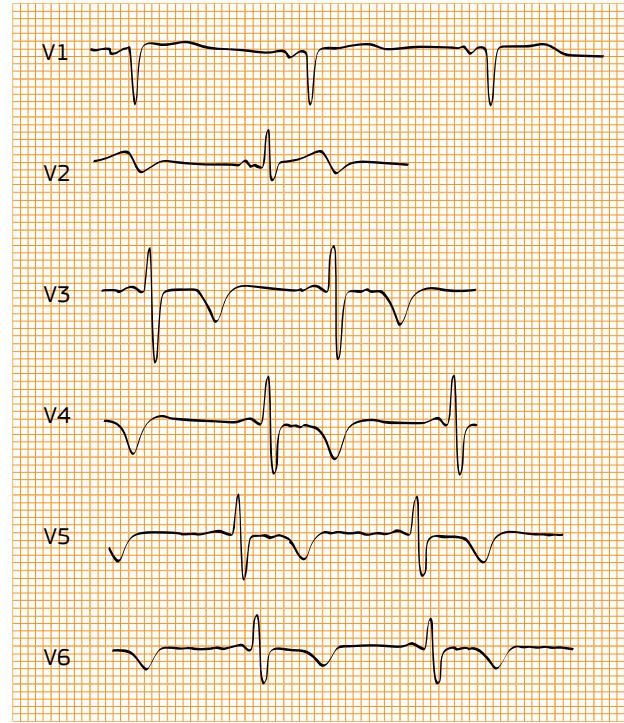
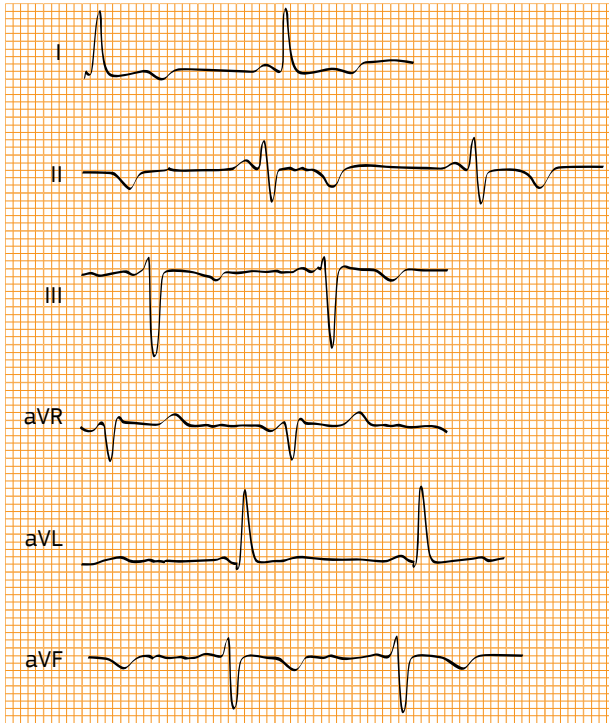
νει χωρίς αντιρρόπηση. Αντίθετα τα φάρμακα που προκαλούν αποκλεισμό των διαύλων Ca είναι πολύ αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση της αγγειοσπαστικής στηθάγχης και οι επιδράσεις τους είναι δυνατό να έχουν αθροιστικό αποτέλεσμα με τις επιδράσεις των Νιτροωδών.

Κατά την εισαγωγή αυξήθηκε και η δοσολογία της ομεπραζόλης που δινόταν ενδοφλέβια. Η ομεπραζόλη αυξάνει στο αίμα τα επίπεδα της S-σιταλοπράμης (Entact®) που όχι μόνο μπορεί να προκαλέσει παράταση του διαστήματος QT,¹¹ αλλά αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων για την ημικρανία, όπως της διυδροεργοκριστίνης (Fenitina®), την εμφάνιση δηλαδή στηθάγχης Prinzmetal και υπέρτασης, σημείων Εργοτισμού.

Από τη στιγμή που διακόπηκε η χορήγηση της διυδροεργοκριστίνης και της S-σιταλοπράμης η ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματική, χωρίς να παρουσιάσει ξανά επεισόδιο στηθάγχης ή αρρυθμία, ενώ σταδιακά άρχισε να μικραίνει το διάστημα QT. Παρέμειναν μόνο τα αρνητικά T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (Εικόνα 4), τα οποία υπήρχαν και σε επανέλεγχο δέκα ημέρες μετά.

Συμπέρασμα

Γενικά θα λέγαμε πως χρειάζεται μεγάλη προσοχή στην επιλογή και χορήγηση φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή και για άλλες ασθένειες, λόγω της συχνής αλληλεπίδρασης που μπορούν να έχουν και στην πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που δυνητικά θα μπορούσαν να αποβούν μοιραία για τον ασθενή μας.



Εικόνα 4. ΗΚΓ Εξόδου.

Βιβλιογραφία

1. Σημειώσεις εφαρμοσμένης φαρμακολογίας και θεραπευτικής. Λ.Χ. Παπαδοπούλου Επίκουρος καθηγήτρια, Θεσσαλονίκη 2005, p 6-24.
2. Εθνικό Συνταγολόγιο 2007. Κεφάλαιο 4.7 Φάρμακα κατά της ημικρανίας, p 244-249.
3. Schiff PL Jr. Ergot and its alkaloids. School of Pharmacy, University of Pittsburgh. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1637017/>
4. Definition of Ergorism. RxList - The Internet Drug index for prescription. <http://www.rxlist.com/script/main/art.asp?articlekey=14928>
5. Migranal® (Dihydroergotamine mesylate) Warnings. <http://www.rxlist.com/migranal-drug.htm>
6. The extraordinary case. Manifold manifestations of ergotism. Schweiz Med Wochenschr. 2000; 130: 1152-1156.
7. Payne B, Sasse Bb, Franzena D, Hailemariamb S, Gensengäger E. Division of Surgery, Spital Zollikoberg, Zollikoberg/Zurich Department of Pathology, University Hospital, Zurich. http://www.smw.ch/docs/pdf/2000_33/2000-33-215.pdf
8. Εθνικό Συνταγολόγιο 2007. Κεφάλαιο 4.4 Αντικαταθλιπτικά, 4.4.3 Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, p 216-217.
9. Φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου.
10. Escitalopram. How can this medicine affect other medicines <http://www.netdoctor.co.uk/medicines/100004710.html>.
11. Cecil Παθολογία: Καρδιαγγειακές παθήσεις, στηθάγχη Prinzmetal, δοκιμασία Εργονοβίνης, p 112-113.
12. Braunwald, Καρδιολογία, 7η έκδοση 2005, τόμος 1, επίκτητη μορφή του συνδρόμου μακρού QT, p 851.