

Prodloužení QT intervalu jako důsledek kumulace rizikových faktorů: kazuistika

M. Šišáková¹, O. Toman¹, A. Floriánová¹, J. Kadlecová², K. Chroust³, I. Papoušek³, J. Špínar¹

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc., FESC

² Oddělení lékařské genetiky FN Brno, pracoviště FDN J.G.Mendela, přednostka prim. MUDr. Renata Gaillyová

³ Katedra genetiky a molekulární biologie Přírodovědecké fakulty MU Brno, přednosta prof. RNDr. Jiří Doškař, CSc.

Souhrn: Úvod: Mnohé nekardiovaskulární léky mohou prodloužit QT interval. Tento fenomén může být spojen se vznikem komorových tachykardií typu torsades de pointes, synkopálních stavů i náhlého úmrtí. Popis případu: U ženy s přechodným snížením ejekční frakce způsobeným cytostatiky antracyklinového typu a se současnou hypokalemií byly do medikace zavedeny souběžně dva rutinně užívané léky – terfenadin a itraconazol, které jsou potenciálně proarytmogenní. Kombinace uvedených rizikových faktorů vedla k prodloužení QT intervalu a četným komorovým tachykardiím typu torsade de pointes degenerujícím do fibrilace komor vyžadující opakované defibrilace. Arytmie vymizely a QT interval se zcela normalizoval po vysazení uvedené medikace a po korekci iontové dysbalance. U nemocné nebyl prokázán kongenitální syndrom dlouhého QT intervalu. Diskuse a závěry: V proarytmickém působení nekardiálních léků hraje roli predispozice konkrétního jedince, „repolarizační rezerva“, individuální rozdíly v metabolismu léčiv a spolupůsobení dalších rizikových faktorů, jako jsou věk, pohlaví, iontová dysbalance, onemocnění srdce či lékové interakce. Volbou jiné farmakoterapie a pozorností věnovanou rizikovým faktorům bylo pravděpodobně možné vyhnout se ohrožení života pacientky.

Klíčová slova: proarytmie – prodloužený QT interval – náhlá smrt

Extension of QT interval as a consequence of risk factor accumulation – case study

Summary: Background: Many non-cardiovascular drugs have a potential for QT interval prolongation. This phenomenon can be related to occurrence of ventricular tachycardia torsades de pointes, syncope and even sudden death. Description of the case: A female patient treated with antineoplastic drugs developed a depression of left ventricle ejection fraction. At the same time she was administered 2 common drugs with proarrhythmic potential – terfenadine and itraconazole. In this patient hypokalemia also occurred. Combination of the above mentioned risk factors led to QT interval prolongation and frequent ventricular tachycardias torsades de pointes degenerating in ventricular fibrillations with need of repeated defibrillations. Both drugs were withdrawn and dysiontaemia corrected. Then arrhythmias disappeared and QT interval completely normalized. In this patient the congenital long QT syndrome was not proved. Discussion and conclusions: In proarrhythmic effect of non-cardiovascular drugs the following factors play role: predisposition of a particular individual, „repolarization reserve“, interindividual differences in drug metabolism. The risk factors are age, sex, dysiontaemia, heart disease and drug interactions. By different choice of medication and attention to risk factors the life threat to the described patient could have been avoided.

Key words: proarrhythmia – QT interval prolongation – sudden death

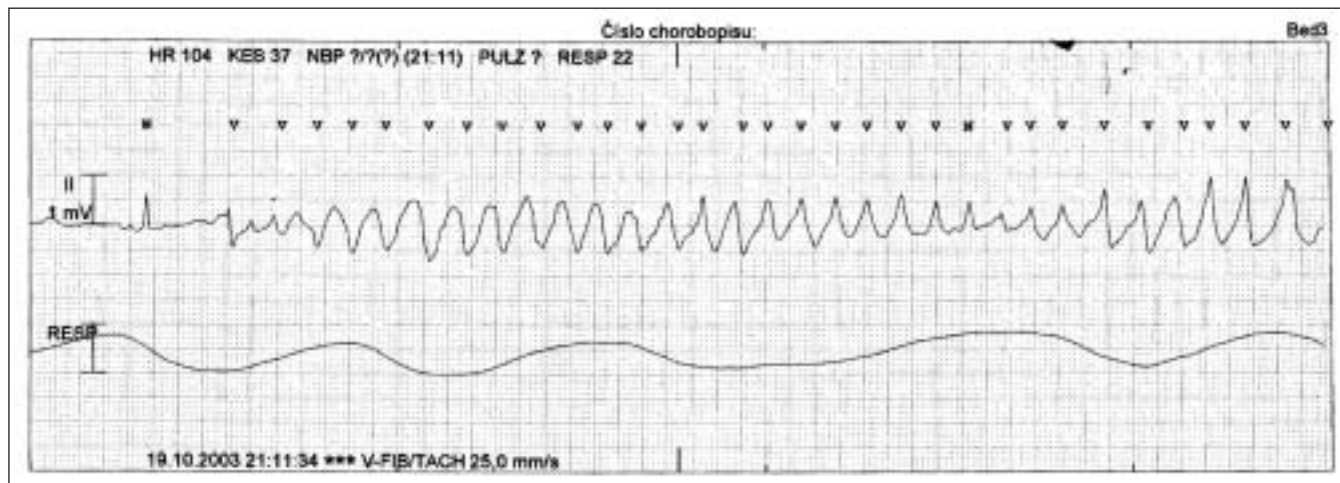
Úvod

V posledních letech je věnována stále větší pozornost vlivu nekardiovaskulárních léků na délku QT intervalu. Prodloužení QT intervalu může být spojeno se vznikem komorových tachykardií typu torsade de pointes a může být příčinou synkopálních stavů i náhlého úmrtí [8]. K rozvoji sekundárního syndromu dlouhého QT intervalu dochází ale obvykle až při kumulaci více rizikových faktorů.

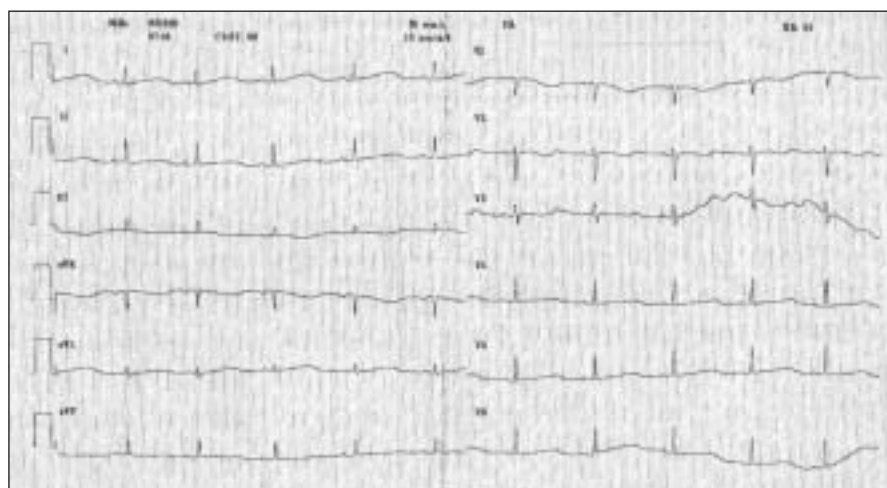
Popis případu

33letá žena s diagnózou Hodgkinova lymfomu byla léčena antracykliny s následným rozvojem dysfunkce levé srdeční komory (ejekční frakce 35 %). Chemoterapií bylo dosaženo remise onkologického onemocnění. O 2 měsíce později zaznamenala pacientka opakované kvantitativní poruchy vědomí, které si vyžádaly hospitalizaci. Byly zachyceny recidivující komorové tachykardie typu torsade

de pointes degenerující do fibrilace komor s nutností defibrilace (obr. 1). Korigovaný QT interval byl výrazně prodloužen na 0,5 s, což odpovídá nekorigovanému QT intervalu 0,6 s (obr. 2). V době rozvoje těchto příznaků byla pacientka léčena antihistaminikem terfenadinem pro alergický exantém a antitumorem itraconazolem pro mukozitidu. Vstupní kalemie byla 2,7 mmol/l. Po korekci vnitřního prostředí a vysazení výše



Obr. 1. Komorová tachykardie typu torsades de pointes.



Obr. 2. Prodloužení korigovaného QT intervalu na 0,5 s při léčbě terfenadinem, itrakonazolem a hypokalemií.



Obr. 3. Normální korigovaný QT interval po vysazení medikace a normalizaci vnitřního prostředí.

uvedených preparátů vymizely komorové tachykardie a plně se normalizoval korigovaný QT interval (méně než 0,44 s), což bylo zaznamenáno

i při následných kontrolách (obr. 3). S časovým odstupem od chemoterapie se restituovala i ejekční frakce levé srdeční komory. Mutační analýza

genů KCNQ1, KCNH2 a KCNE1 asociovaných s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu neprokázala patologickou mutaci.

Diskuse

Proarytmické působení léků bylo nejprve pozorováno u řady antiarytmik. Je definováno jako vyvolání nové arytmie nebo zhoršení již přítomné arytmie nikoli předávkováním, ale terapeutickou dávkou léčiva. Zvýšené riziko maligních arytmí, a tedy i náhlé srdeční smrti, mají především jedinci, u nichž vlivem podávaného léku dojde k prodloužení korigovaného QT intervalu nad 0,5 s. V poslední době je ale tento jev popsán i u celé řady nekardiálních preparátů [4]. Seznam léků potenciálně prodlužujících QT interval je stále doplňován o nová farmaka z různých lékových skupin. Patří sem některá běžně užívaná antibiotika, chemoterapeutika či antimykotika (klaritromycin, kotrimoxazol, erytromycin, ketokonazol), antihistaminika (loratadin, terfenadin, astemizol), řada psychofarmak a například i sildenafil (Viagra). Aktuálně je seznam uváděn například na internetových stránkách www.torsades.org.

Prodloužení QT intervalu, komorové tachykardie typu torsades de pointes a náhlá smrt charakterizují rovněž kongenitální formu syndromu dlouhého QT intervalu (LQTS)

[6,7]. Zde je etiologií v převážné většině případů mutace genů kódujících jednotlivé podjednotky iontových membránových kanálů, které hrají důležitou roli v tvorbě a trvání akčního potenciálu kardiomyocytů. Co je ale příčinou získané formy tohoto onemocnění, často související s působením některých farmak? Zdá se, že i u získaného syndromu dlouhého QT intervalu hrají klíčovou roli iontové kanály, neboť prakticky všechny preparáty s dokumentovaným proarytmickým působením jsou účinné blokátory draslíkového kanálu IKs. V této souvislosti je uváděna koncepce „repolarizační rezervy“ [1]. Za normálních podmínek je mírné zhoršení funkce některého iontového kanálu vyrovnáno zvýšenou aktivitou jiných kanálů. V závažové situaci (jakou může být například riziková medikace) je však tato kompenzace vyčerpána a dochází k prodloužení QT intervalu s rizikem maligní arytmie. Nicméně v našem případě nebyla u popisované pacientky nalezena mutace v genech asociovaných s kongenitálním LQTS [5]. Musíme rovněž brát v úvahu individuální odlišnosti v metabolismu léčiv, které mohou zapříčinit výrazné rozdíly ve farmakokinetice i farmakodynamice [9]. Hladina léčiva se tak při stejném dávkování může u dvou jedinců lišit i několikanásobně.

Pod dojmem výše uvedeného by se farmakoterapie i nekardiálními léčivy mohla zdát nebezpečnou. K prodloužení QT intervalu ale obvykle dochází až při kombinaci více preparátů s proarytmickým potenciálem nebo při spolupůsobení dalších rizikových faktorů [10]. Mezi ně patří:

1. hraniční nebo prodloužený QT interval již před zahájením terapie
2. QT interval je delší u žen než u mužů, více jsou ohroženy starší osoby
3. lékové interakce: kromě výše zmíněného společného farmakologického účinku – blokády draslíkových kanálů – hraje důležitou roli kompetice o metabolismus v ře-

tězci cytochromu P450; inhibitory jeho izoenzymů jsou mimo jiné právě konazolová antimykotika; současné podání jiného léku degradovaného stejným izoenzymem může vést k významné elevaci jeho hladin, při které se již projeví blokáda iontového kanálu [2]

4. hypokalemie, která prodlužuje trvání repolarizace negativním ovlivňováním vodivosti draslíkových repolarizačních kanálů; za hypokalemii považujeme v této souvislosti již hodnoty pod 4 mmol/l, uváděné běžně ještě jako normální; podobně se projevuje i hypomagnezémie
5. rozvoj proarytmie usnadňující onemocnění srdce, především takové, které vede k hypertrofii srdečního svalu nebo ke snížení ejekční frakce levé srdeční komory [3].

Za rizikovou hodnotu QT intervalu z hlediska vzniku maligní arytmie je považováno prodloužení nad 0,5 s buď absolutní, nebo případně korigované na tepovou frekvenci.

Závěr

U námi prezentované pacientky došlo ke kumulaci několika rizikových faktorů (léková interakce – blokující stejný draslíkový kanál, z nichž jeden je navíc inhibitorem cytochromu P450, hypokalemie, dysfunkce levé srdeční komory), které vedly k rozvoji sekundárního syndromu dlouhého QT intervalu. Volbou jiné farmakoterapie a pozorností věnovanou rizikovým faktorům bylo pravděpodobně možné vyhnout se ohrožení života pacientky. Léčba polékové proarytmie by měla stejně jako v tomto případě probíhat pokud možno na specializovaném kardiologickém pracovišti, kde je kromě jiného například možnost překlenout arytmií bouří zavedením dočasné kardiostimulace s vnucenou vyšší srdeční frekvencí ve smyslu *overdrive*. Nejdůležitější je však prevence, která spočívá v seznámení s možnými vedlejšími

účinky nově nasazovaného preparátu a ve snaze eliminovat všechny reverzibilní rizikové faktory u každého nemocného.

Práce je podporována grantem IGA MZ NA 7424-3.

Literatura

1. Anderson ME, Al-Khatib SM, Roden DM et al. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J* 2002; 144: 769–781.
2. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538–549.
3. Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C et al. Independent Academic Task Force. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 475–495.
4. Novotný T. Proarytmické účinky nekardiálních léků na podkladě prodloužení intervalu QT. *Kardiolog Prax* 2004; 2: 119–122.
5. Novotný T, Kadlecová J, Papoušek I et al. Mutační analýza LQT genů u jedinců s polékovým prodloužením QT intervalu. *Vnitř Lék* 2006; 52: (rukopis).
6. Priori SP, Rivolta I, Napolitano C. Genetics of long QT, Brugada, and other channelopathies. In: Zipes DP, Jalife J. (eds). *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 2004: 462–470.
7. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie rare dell'età pediatrica. *Clin Pediatr (Bologna)* 1963; 45: 656–683.
8. Semrád B. Od selhání antiarytmik k pochopení fenoménu proarytmie. *Vnitř Lék* 2003; 49: 700–706.
9. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529–537.
10. Zareba W, Lin AD. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* 2003; 74: 291–306.

MUDr. Martina Šišáková
www.fnbrno.cz
e-mail: sisakova@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 5. 10. 2005
Přijato po recenzi: 14. 12. 2005