

Prodloužení intervalu QT způsobené léky

MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár

INFOPHARM a. s.

Prodloužení intervalu QT je spojeno se zvýšením rizika arytmie torsade de pointes (TdP), což je polymorfni komorová tachykardie, která může zapříčinit náhlou smrt pacienta. K TdP dochází u pacientů s vrozeným prodloužením QT, nebo k TdP dochází při získaném prodloužení QT, které je způsobeno vnějšími faktory, k čemuž zpravidla přispívají určité vrozené dispozice. Článek shrnuje současné poznatky o prodloužení QT intervalu způsobeném léky a pro lékaře v praxi navrhuje příslušná opatření.

Klíčová slova: prodloužení QT, torsade de pointes, nežádoucí účinky léků.

QT prolongation caused by medicinal products

Long QT interval is associated with increased risk of torsade de pointes (TdP), which is a polymorphic ventricular tachycardia which can cause sudden death of the patient. TdP emerges at patients with congenital QT prolongation, or TdP appears when QT prolongation is acquired, which is caused by extrinsic factors, which are usually supported by some inborn dispositions. This paper summarizes current knowledge of the QT interval prolongation that is caused by drugs and suggests appropriate measures for practicing physicians.

Key words: QT prolongation, torsade de pointes, adverse drug reactions.

Med. praxi 2014; 11(1): 34–39

Některé léky mohou vyvolat prodloužení intervalu QT na EKG a zvýšit riziko vzniku arytmie torsade de pointes (TdP).

Arytmie TdP je sice vzácnou nežádoucí příhodou, tato arytmie však vždy ohrožuje život.

Ke vzniku prodloužení QT a arytmie TdP přispívají tyto rizikové faktory:

Vrozená dispozice k prodloužení QT, podání více léků prodlužujících QT současně, hypokalemie a jiné poruchy elektrolytů a acidobazické rovnováhy, organické onemocnění srdce a některé další faktory. K arytmií TdP dochází většinou při kombinaci jednotlivých faktorů.

Při dodržování preventivních opatření je do značné míry možné arytmií TdP předejít nebo ji zjistit včas a pacienta zachránit.

do fibrilace komor. Pacientka byla defibrilována a úspěšně zresuscitována. Zolpidem i amiodaron byly vysazeny, interval QT se postupně zkrátil do normálních hodnot. Pacientka odmítla další vyšetřování, nicméně po 6 měsících byl její zdravotní stav dobrý.

Toto je jeden z mnoha případů, kdy léky vyvolaly prodloužení intervalu QT s následným vznikem arytmie typu TdP, přičemž ne všichni pacienti měli to štěstí, že takovou příhodu přežili.

Náhlá smrt z kardiálních příčin je jednou z nejčastějších příčin smrti ve vyspělých zemích (2). Ve většině případů postihuje jedince, u kterých nebylo zvýšené riziko rozpoznáno. V 80 až 85 % je příčinou smrti komorová tachykardie, které v řadě případů předchází prodloužení intervalu QT, což je považováno za varovný příznak

takové arytmie. Důvody prodloužení QT jsou buď vrozené, nebo získané, nebo je příčinou kombinace obojího.

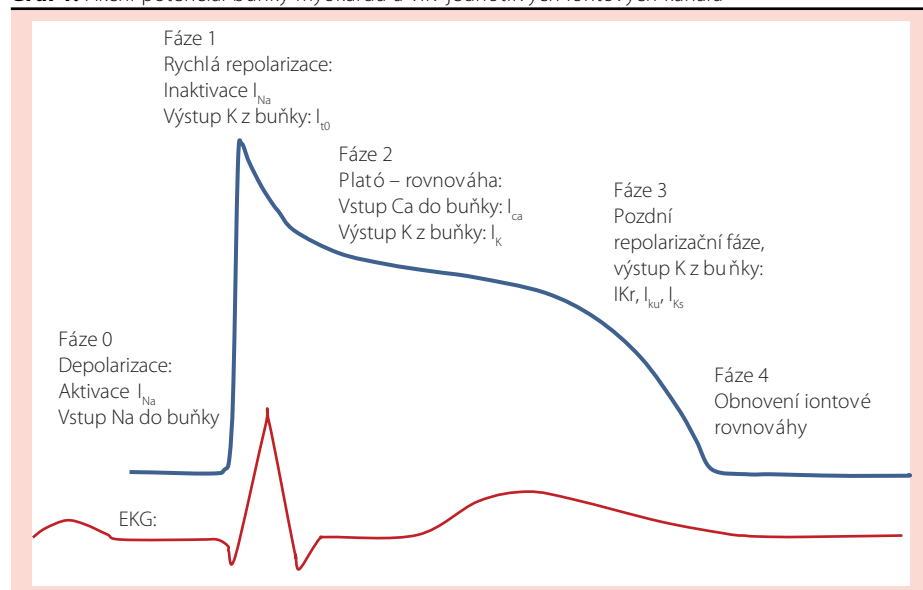
Vrozené faktory prodloužení QT

Desítky let známe tzv. vrozené prodloužení intervalu QT (LQTS, congenital long QT syndrom), což je soubor dědičných onemocnění, která postihují jedno z 2000 až 2500 živě narozených dětí. U LQTS1 a LQTS2 tkví příčina arytmie v postižení kaliového kanálu, u LQTS3 a LQTS4 v postižení sodíkového kanálu. Většina pacientů je asymptomatická, porucha bývá zjištěna při náhodném nebo preventivním vyšetření EKG. Někdy se projevuje jako „prostá“ synkopa nebo jako závažná komorová arytmie. Prognóza je závažná, zhruba 20 % neléčených pacientů zemře během jednoho roku a 50 %

Úvod

V roce 2006 Letsas et al. (1) popsali kazuistiku 67leté ženy léčené pro srdeční selhání stupně NYHA II léčené kaptopilem, furosemidem a warfarinem, která byla přijata k hospitalizaci pro nepříjemné palpitace. Tři týdny předtím začala užívat zolpidem z důvodů nespavosti. Na EKG byl zjištěn blok levého raménka Tawarova a komorové extrasystoly, interval QT činil 440 ms, Holterovo monitorování odhalilo multifokální komorové extrasystoly a epizody bigeminie a trigeminie. Jako antiarytmikum byl podán amiodaron v bolusové dávce 450 mg a poté 900 mg p.o. denně. Čtvrtý den byl interval QT prodloužen na 565 ms a došlo ke komorové tachykardii typu torsade de pointes (TdP), která vyústila

Graf 1. Akční potenciál buňky myokardu a vliv jednotlivých iontových kanálů



během deseti let (3). Ukazuje se, že v běžné populaci existuje mnoho genetických variant spojených s prodloužením intervalu QT nebo se zvýšenou náchylností k takovému prodloužení při výskytu dalších rizikových faktorů. Tyto varianty spočívají buď v odchylném postižení genů odpovědných za LQTS, nebo v postižení genů, o kterých dosud nebylo známo, že mají vliv na repolarizaci myokardu. Délka intervalu QT se do jisté míry dědí, prodloužením QT jsou více ohroženy ženy než muži.

Získané faktory prodloužení intervalu QT

Prodloužením QT jsou více ohroženi pacienti s hypertrofií levé komory srdeční, se srdečním selháním, s poruchou vnitřního prostředí a s dalšími faktory (tabulka 1). Ukazuje se, že jednou z nejčastějších příčin prodloužení QT jsou léky (viz jejich seznam v tabulce 2). Z důvodů prodloužení QT bylo staženo z trhu již mnoho léčivých přípravků. Mezi nimi bylo např. výborné prokinetikum cisaprid (Prepulsid), ze statinů bylo třeba stáhnout z trhu cerivastatin, z antihistaminik např. astemizol, z antipsychotik thioridazin a z antiinfektiv grapefloxacin. Z tohoto výčtu je zřejmé, že vlastnost prodloužovat interval QT a působit nebezpečné arytmie se může projevit u řady velmi různých léků, které na první pohled spolu nemají nic společného. Paradoxní je, že mezi rizikové léky patří i antiarytmika I a III třídy.

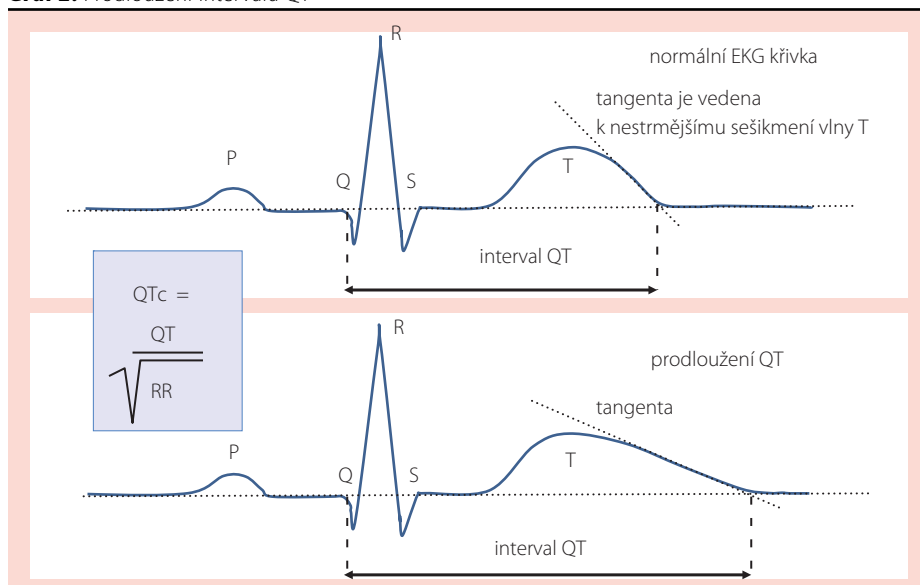
Interval QT a jeho prodloužení

Délka intervalu QT, kterou změříme na EKG křivce, je kratší při tachykardii a delší při bradykardii, proto vždy hodnotíme „normalizovanou“ délku intervalu QT (viz níže), kterou označujeme QTc. Normální délka QTc činí u mužů méně než 430 ms, za hraniční se považuje interval 430 až 450 ms a prodloužení je nad 450 ms. U žen je interval QTc normální do 450 ms, hraniční je 450–470 ms a nad 470 jde o prodloužení (4). V USA definují jako prodloužení QTc hodnoty 470 ms a více u mužů a 480 ms u žen (5). Délka QTc nad 500 ms se vždy považuje za extrémní.

Prakticky všechny léky prodlužují interval QT působením na kanál zvaný opožděný usměrňovač kaliového kanálu (I_{Kr}), který je kódován genem zvaným „human Ether-á-go-go-Related Gene“ neboli hERG. Blokováním hERG určitými léky se interval QT prodlužuje, ale ne vždy platí přímá úměra, že čím větší prodloužení QT vidíme, tím větší riziko vzniku arytmie TdP existuje.

Na obrázku 1 je znázorněn průběh akčního potenciálu buňky myokardu. Prodloužení intervalu QT je způsobeno bloádou kaliového kanálu I_{Kr} , který je kódován genem hERG. Kaliový kanál I_{Kr} se uplatňuje ve 3. fázi repolarizace.

Graf 2. Prodloužení intervalu QT



Tabulka 1. Rizikové faktory pro prodloužení QT intervalu podle van Noord (3)

vrozené	syndrom vrozeného prodloužení QT
	jiné genetické abnormality ovlivňující průběhu akčního potenciálu kardiomyocytu – polymorfismus K nebo méně často Na kanálů (5)
	ženské pohlaví
získané	vyšší věk
	hypertrofie levé komory srdeční, srdeční selhání, ICHS
	bradykardie
	hypertenze
	diabetes mellitus, hypertyreóza
	hypercholesterolemie
	obezita
	hypokalemie, hypomagnezemie
	léky prodlužující interval QT

Délka intervalu QT se zpravidla měří ve II. svodu. V praxi při stanovování délky intervalu QT narazíme na určité problémy. Především je třeba zohlednit srdeční frekvenci provedením přepočtu na QTc. Nejčastěji se užívá Bazettův vzorec: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ (druhá odmocnina délky intervalu RR v sekundách). Kallergis et al. (6) upozorňují, že u každého jedince je vztah délky QT a tepové frekvence poněkud jiný. Délka intervalu QTc je též ovlivněna minerálovou dysbalancí a dále aktivitou sympatiku a parasympatiku, v průběhu dne se tedy QTc mění. Někdy bývá problém s identifikací konce vlny T, doporučuje se použít „tangentové metody“ znázorněné též na obrázku 2.

Arytmie torsade de pointes

Obrázek 3 ukazuje, jak na EKG vypadá komorová tachykardie typu torsade de pointes (podle Letsas PK, 2006).

Pokud jde o krátkou epizodu, pacienti udávají krátký pocit závratí nebo „lehké hlavy“ jako

při opilosti, bušení srdce, přechodná dušnost (4). Pokud arytmie trvá více než deset sekund, nastává bezvědomí, které je někdy provázeno křečemi tonicko-klonického charakteru. Pokud arytmie neustane během jedné nebo dvou minut, pacient umírá. V některých případech arytmie TdP přechází do fibrilace komor. Léčba TdP spočívá v resuscitaci včetně defibrilace, podává se magnezium i.v. Následně je třeba zajistit udržení pravidelného srdečního rytmu buď léky, nebo kardiostimulací. Je třeba upravit případné poruchy minerálů a acidobazické rovnováhy.

Vliv léků na prodloužení intervalu QT

S ohledem na prodloužení intervalu QT a možnosti vzniku arytmie TdP rozdělujeme léky do čtyř skupin, viz webové stránky Crediblemeds založené Arizonskou univerzitou (7):

- Třída 1: Léky se známým rizikem vzniku TdP
- Třída 2: Léky s možným rizikem vzniku TdP

Tabulka 2. Léky, které mohou vyvolat arytmiu TdP samy o sobě nebo v kombinaci s jinými takovými léčivy a které se nemají podávat pacientům s vrozeným prodloužením intervalu QT

ATC	Léková skupina	Látka	Příklad názvu přípravku	Třída	Nepodávat u prodloužení QT	Pozn.
A04AA01	antiemetika	ondansetron	Zofran	1	+	
A04AA02		granisetron	Kytril	2	+	
C01BA01	antiarytmika třídy I a III	chinidin	jen magistraliter	1	+	
C01BD01		amiodaron	Cordarone	1	+	
C01BD07		dronedaron	Multaq	1	+	§§
C07AA07		sotalol	Sotahexal	1	+	
C01CA04	kardiotonika	dopamin	Tensamin		+	
C01CA07		dobutamin	Dobuject		+	
C01CA17		midodrin	Gutron		+	
C01CA24		epinefrin	Adrenalin Léčiva		+	
C03BA11	diuretika	indapamid	Indap, Indapamid např.	3	+	§§
G04BD07	urologika	tolterodin	Detruzitol	2	+	§§
G04BD08		solifenacin	Vesicare	3	+	§§
G04CA01		alfuzosin	Alfuzosin Mylan	2	+	
J01FA09	antimikrobiální léčiva	klarithromycin	Klacid	1	+	§
J01FA10		azithromycin	Sumamed	1	+	§§
J01MA01		ofloxacin	Ofloxin	2	+	
J01MA02		ciprofloxacin	Ciplox např.	3	+	
J01MA12		levofloxacin	Levofloxacin, Tavanic	2	+	
J01MA14		moxifloxacin	Avelox	1	+	§
J02AB02	antimykotika	ketokonazol	Nizoral	3	+	
J02AC01		flukonazol	Diflucan, Mycomax např.	3	+	
J02AC03		vorikonazol	Vfend	2	+	
J05AE01	antivirotika	saquinavir	Invirase	2	+	§§
J05AE08		atazanavir	Reyataz	2	+	§§
J05AE11		telaprevir	Incivo	3		
J05AG05		rilpivirine	Edurant, Eviplera	2	+	§§
L01XE04	onkologika	sunitinib	Sutent	2	+	
L01XE05		sorafenib	Nexavar	2	+	§§
L01XE06		dasatinib	Sprycel	2	+	
L01XX32		bortezomib	Velcade	2	+	§§
L02BA02		toremifen	Fareston	2	+	§§
L04AA27	imunosupresiva	fingolimod	Gilenya	2	+	§§
L04AD02		takrolimus	avagraf	2	+	
M03BX02	myorelaxancia	tizanidin	Sirdalud	2	+	§§
N01AB08	anestetika	sevofluoran	Sevofluorane	1	+	§§
N04BB01	antiparkinsonika	amantadin	Viregyt-K	3	+	
N05AA01	antipsychotika	chlorpromazin	Plegomazin	1	+	§
N05AD01		haloperidol*	Haloperidol	1	+	
N05AD08		droperidol	Xomolix	1	+	
N05AE03		sertindol	Serdolact	2	+	§§
N05AE04		ziprasidon	Zeldox	2	+	
N05AH02		klozapin	Leponex např.	2	+	
N05AH03		olanzapin	Zyprexa, Olanzapin např.	2	+	
N05AH04		quetiapin	Quentiax, Seroquel např.	2	+	
N05AL01		sulpirid	Dogmatil, Sulpirol	1	+	§
N05AL05		amisulprid	Solian	3	+	!
N05AX08		risperidon	Risperdal např.	2	+	
N05AX13		paliperidon	Xeplion	2	+	

N06AA04		klomipramin	Anafranil	3	+	
N06AA09		amitriptylin	Amitriptylin-Slovakofarma	3	+	
N06AA2		imipramin	Melipramin	3	+	
N06AB04	antidepresiva	citalopram	Cilalec	1	+	\$\$
N06AB10		escitalopram	Cipralex, Elicea např.	1	+	\$\$
N06AX05		trazodon	Trittico	3	+	\$\$
N06AX16		venlafaxin	Olwexia, Argovan např.	2	+	
N06BA04	léčiva ADHD	metylfenidát	Concerta		+	
N06DA04	antidementiva	galantamin	Galantamin Jenson	3	+	\$\$
N07BC02	opioid	methadon	Methadon	1	+	\$
R03AC12		salmeterol	Serevent, Seretide		+	
R03AC13	antiastmatika	formoterol	Foradil, Atmos, Combair aj.		+	
R03CC03		terbutalin	Bricanyl		+	
R06AD02	antihistaminika	promethazin	Protazin	2	+	\$\$

*haloperidol: k většině příhod došlo po i.v. podání

Poznámky:

\$ – Thompson Micromedex 2013 hodnotí méně přísně, jako klinicky méně významné riziko

\$\$ – Thompson Micromedex 2013 tento lék neuvádí mezi léky prodlužujícími QT interval, v SPC přípravku však existuje zmínka o QT prodloužení nebo riziku TdP

! – Thompson Micromedex 2013 hodnotí přísněji, jako klinicky významné riziko

Vyřadili jsme léky, kde Thompson Micromedex prodloužení QT neuvádí a kde v SPC není zmínka o prodloužení QT intervalu nebo o možnosti vzniku arytmií torsade de pointes.

- Třída 3: Léky s podmíněným rizikem vzniku TdP, kdy k arytmií může dojít jen v přítomnosti dalších rizikových faktorů
- Léky, které by neměly být podávány pacientům s vrozeným prodloužením intervalu QT

Léky těchto skupin, které jsou dostupné v ČR, uvádíme v tabulce 2. Z původní tabulky Crediblemeds byly vyřazeny tyto léky:

Léky v ČR nedostupné

Léky, které Thomson Micromedex 2013 neuvádí jako QT prodlužující a které zároveň nemají v SPC (souhrnu údajů o přípravku) zmínku o prodloužení QT nebo TdP. Z tabulky 2 je zřejmé, že prakticky všechny vyjmenované léky, které se nemají pacientům s prodloužením QT podávat, mohou vyvolat TdP (tedy jsou zároveň ve skupinách 1 až 3), dále sem patří některá alfa a/nebo betamimetika (adrenalin, dobutamin, terbutalin).

Lékové interakce s následným prodloužením QT

Lékové interakce s následným prodloužením intervalu QT mohou být farmakodynamického charakteru, farmakokinetického charakteru nebo kombinací obou.

A) Farmakodynamický typ interakce

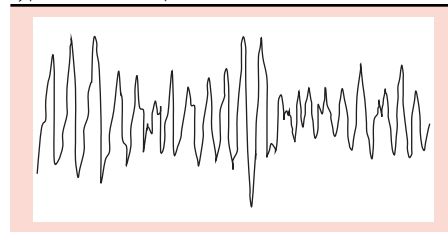
Tato interakce nastává, jsou-li podány dva či více léků, které samy o sobě mohou QT prodloužit (třídy 1 až 3, viz tabulka 2). Nežádoucí účinky ve formě prodloužení QT se počítají. Příkladem

může být současné podávání amiodaronu a ciprofloxacinu, které popisují Prabhakar M et al, 2004 (8). U 67letého pacienta užívajícího amiodaron byl nasazen ciprofloxacin, již po 12 hodinách došlo k prodloužení intervalu QTc z 458 ms na 680 ms a vzápětí k arytmií typu TdP, kterou bylo třeba defibrilovat.

B) Farmakokinetický typ interakce

Je podán jeden z léků, které mohou QT prodloužit (třídy 1 až 3) a zároveň je podána jiná látka, která sice sama o sobě neprodlužuje QT, nýbrž zvyšuje plazmatické koncentrace prvního léku, čímž potencuje jeho nežádoucí účinky včetně prodloužení QT. Jinou látku nemusí být ani lék, může to být například grapefruitová šťáva, která je inhibitorem isoenzymu CYP3A4. Isoenzymem CYP3A4 se metabolizuje řada léků, které prodlužují QT, například amiodaron. Ve studii autorů Libersa et al., 2000 (9) u 11 zdravých dobrovolníků byly během jednoho dne podány tři sklenice grapefruitové šťávy po 300 ml. Amiodaron byl podán v jednorázové dávce 17 mg/kg p.o. Grapefruitová šťáva zvýšila plochu pod křivkou plazmatických koncentrací amiodaronu o 50 % a maximální plazmatické koncentrace o 84 %. Stejný mechanismus je zřejmě i podkladem interakce amiodaronu s metronidazolem, kterou popsali např. Kounas et al., 2005 (10), nelze však vyloučit i působení samotného metronidazolu ve smyslu prodloužení QT, které pozorovali Altin et al., 2011 (11). Současné podání amiodaronu a metronidazolu

Graf 3. Ukázka EKG záznamu komorové tachykardie typu torsade de pointes



výrobce přípravku Entizol (metronidazol) považuje za kontraindikované. Řada dalších léků je podobně jako grapefruitová šťáva inhibitorem CYP3A4 a současně mohou prodloužovat interval QT, proto se na lékové interakci s amiodaronem zřejmě podílí oba mechanismy. Jedná se např. o flukonazol a jiná azolová antimykotika, klarithromycin, verapamil, diltiazem a jiné léky.

Jak často u pacientů dochází k prodloužení QT a arytmií TdP

Podáme-li určitému pacientovi dva léky uvedené v tabulce 2, nemusíme pozorovat žádné prodloužení intervalu QT, neboť jeho výskyt závisí na řadě dalších faktorů včetně genetických dispozic ve smyslu funkce hERG kanálů v myokardu pro kalium (I_{Kr}) a poruch vnitřního prostředí (tabulka 1). Z následujících pramenů vyplývá, že citlivých je zhruba jedna pětina pacientů. Ve studii autorů Zeuli et al, 2013 (12) u 94 pacientů hospitalizovaných na hematologickém oddělení Mayo clinic (USA), kteří byli léčeni chinolony a současně i azolovými antimykotiky, byla zjišťována

Tabulka 3. Jak postupovat při předpisu léků, které prodlužují interval QT. Doporučení pro klinickou praxi podle Wenzel-Seifert, et al. (20)

Provést EKG vyšetření před nasazením léku a poté, kdy bylo (pravděpodobně) dosaženo ustálených plazmatických koncentrací.
Pokud je třeba lék titrovat, doporučuje se zvyšovat dávky pomalu. Pokud je nasazen jiný lék, který též působí prodloužení QT nebo mění metabolismus prvního léku, je třeba dávku prvního léku vhodně uzpůsobit.
Pravidelně provádět EKG vyšetření u rizikových pacientů a v případech, že je nasazen další lék prodlužující interval QT.
Monitorovat kalemii a magnezemii a udržovat tyto elektrolyty raději v horní části normálního rozpětí.
Věnovat pozornost stavům, které by mohly vést k poruše vnitřního prostředí: Průjem, zvracení, profúzní pocení, podvýživa, podávání diuretik, zneužívání alkoholu nebo drog a poruchy příjmu potravy.
Podávat magnezium, pokud došlo ke klinicky významnému prodloužení intervalu QT (nad 450 ms muži, nad 470 ženy, nebo alespoň o 30 ms).
Přerušit podávání léků prodlužujících QT v případě, že dojde k překročení délky QT 500 ms když jsou koncentrace kalia v krvi normální a je-li šíře QRS normální.*
Pomyslet na možnost vzniku arytmií v případě, že se nově dostavily palpitace, závratě, synkopy nebo křeče.
*Autoři Trinkley et al., 2013 též doporučují kontinuální monitorování EKG nebo opakované záznamy EKG křivky po 2 až 4 hodinách do doby, než QTc poklesne pod 500 ms (23)

délka intervalu QT před a během zmíněné kombinace léčiv. U 21 (22,3 %) pacientů došlo ke klinicky významnému prodloužení, tedy nad 470 ms u mužů a nad 480 ms u žen a/nebo k prodloužení původního intervalu QTc o více než 30 ms. V jiné studii u 900 pacientů přijatých na jednotku intenzivní péče autorů Tisdale et al., 2012 (13) celkem 251 (28 %) z nich mělo interval QT prodloužený, u 166 (18 %) QTc interval přesahoval 500 ms. Ve studii Seftchick et al. mělo 35 % hospitalizovaných pacientů prodloužené QT (14), v jiné studii Golanzi et al. nalezl 25 % prodloužení QT (15), u geriatrických pacientů byla zjištěna čísla 32 % (16) a 25 % (17). Ve studii autorů Sijs et al., 2009 (18) u 168 pacientů předepsání dalšího z kombinace léků prodlužujících QT vedlo k prodloužení QT celkem v 51 %, z čehož u 31 % bylo prodloužení rizikové pro vznik TdP. Z této studie též vyplynulo, že řada lékařů riziko TdP podceňuje, při předpisu interagujícího léku často nebylo provedeno ani EKG vyšetření.

Jak je to s četností arytmií TdP? Neexistují valdinní klinické studie, které by u jednotlivých léků riziko stanovily. Molokhia et al (19) odhadli incidenci pacientů s TdP, kteří se dožijí hospitalizace na 10,9 případů na milion obyvatel. Incidence hlášení případů TdP vyvolaných léky na milion obyvatel je ve Francii 4,1, v Belgii 2,0, v Německu 1,3, ve Švédsku 12. Předpokládá se značná míra „podhlášení“ případů, a to i kvůli tomu, že v řadě případů dochází k náhlému úmrtí, aniž by mohla být diagnóza TdP zjištěna. Můžeme tedy tuto epidemiologickou část uzavřít s tím, že výskyt TdP je velmi řídký, přesto však je tato arytmie nebezpečná, protože je často nerozeznána a končí smrtí.

Doporučení pro klinickou praxi

Léků, které mohou prodlužovat interval QT a zvyšovat riziko arytmií TdP je mnoho a v řadě případů je lze nahradit jen obtížně (například u makrolidových ATB, antipsychotik nebo antidepresiv). Proto je vždy třeba v konkrétních případech zvážit, čím je pacient více ohrožen, rizikovou kombinací léčiv nebo vlastní nemocí, pro kterou jsou dotyčné léky indikovány? Protože riziko vzniku TdP je v běžné populaci nízké, lze předpokládat, že ve většině případů se lékař rozhodne pro předepsání (rizikových) léčiv. V tabulce 3 nabízíme doporučení autorů Wenzel-Seifert, et al. (20), jak v takových případech postupovat. Autoři tohoto článku doufají, že informace v tomto článku napomohou při identifikaci některých rizik, ale uvádět všechny interakce léků zmiňovaných v tabulce 2 by přetáhlo rámec tohoto sdělení.

Lékařům v praxi mohou pomoci při identifikaci rizikových kombinací léků některé počítačové programy, které na možnou interakci lékaře nebo lékárníka upozorní (21). Na rizikovou preskripci se pokouší lékaře upozorňovat i zdravotní pojišťovny, v ČR se tímto zabývá Zaměstnanecká pojišťovna Škoda, pokusně též VZP ČR a na Slovensku zdravotní pojišťovna Dohoda. Důležitým zdrojem informací jsou též stránky Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz, odkud lze zdarma stáhnout jakékoli SPC nebo příbalový letáček a kde jsou publikována i bezpečnostní upozornění tkající se léků. Příkladem může být informace o riziku fluorochinolonů ve smyslu prodloužení intervalu QT (22). Základem bezpečnosti pacienta je pravidelná komunikace mezi medicínskými profesionály, v řadě zemí je upozorňování na lékové rizika součástí systému podpory účelné farmakoterapie (např. v Nizozemí nebo ve Švédsku).

Závěr

Jak hodnotit úvodní informaci o možné interakci amiodaronu se zolpidemem? Žádné jiné sdělení o výskytu prodloužení QT u lidí pro tuto kombinaci léků dosud nemáme. Oba léky známe již desítky let a jsou často užívané. V roce 2012 se v ČR předepsalo 13 milionů denních definovaných dávek (DDD) amiodaronu a 60 milionů DDD zolpidemu, což například znamená, že jen v Praze si každý večer bere tuto pilulku na spaní 20 tisíc lidí. Z toho bychom mohli usoudit, že prodloužení QT je u takové lékové kombinace extrémně vzácné, pokud vůbec existuje. Seznamy léků prodlužujících QT zatím zolpidem neuvádí (tabulka 2). Je však vhodné zachovávat obezřetnost, neboť negativní vliv zolpidemu na kanál hERG (I_{Kr}) byl prokázán (24). Je možné, že i u nás někdo prodloužení QT u pacientů léčených amiodaronem a zolpidemem pozoroval, ale nespojil si to s možným negativním působením obou léků. Protože by se jednalo o neočekávaný nežádoucí účinek zolpidemu, bylo by vhodné, kdyby jej dotyčný lékař nahlásil Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, nejlépe na <http://www.sukl.cz/> nahlasit-nezadouci-ucinek. Určitě by tím napomohl nám lékařům i pacientům.

Literatura

1. Letsas PK, Filippatos GS, Kounas SP, et al. QT interval prolongation and torsades de pointes in a patient receiving zolpidem and amiodarone. *Cardiology* 2006; 105: 146–147.
2. Robert R. Genomics and cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 9–21.
3. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(1): 16–23.
4. Vieweg Wv, Wood MA, Fernandez A, et al. Proarrhythmic Risk with antipsychotic and antidepressant drugs. *Drug Aging* 2009; 26(12): 997–1012.
5. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital setting: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121(8): 1047–1060.
6. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, et al. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: A comprehensive review. *She Scientific World Journal* 2012; Article ID 212178, doi: 10.1100/2012/212178.
7. <http://www.crediblemeds.org/healthcare-providers/vstup> 18.11.2013).
8. Prabhakar M, Krahn AD. Ciprofloxacin-induced acquired long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004; 1(5): 624–626.
9. Libersa CC, Briquet SA, Motte KB, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(4): 373–378.
10. Kounas SP, Letsas KP, Sideris A, et al. QT interval prolongation and torsades de pointes due to coadministration of metronidazole and amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28(5): 472–473.
11. Altin C, Kanyilmaz S, Bayasal S, et al. QT interval prolongation due to metronidazole administration. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011; 11(5): 468–469. doi: 10.5152/akd.2011.120. Epub 2011 Jul 6.

12. Zeuli JD, Wilson JW, Estes L. Effect of combined fluoroquinolone and azole use on QT prolongation in hematology patients. *Antimicrob Agents chemother* 2013; 57(3): 1121–1127.
13. Tisdale JE, Wroblewski HA, Overholser BR, et al. Prevalence of QT interval prolongation in patients admitted to cardiac care units and frequency of subsequent administration of QT interval prolonging drugs. *Drug Saf* 2012; 35(6): 459–470.
14. Seftchick MW, Adler PH, Hsieh M, et al. The prevalence and factors associated with QTc prolongation among emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2009; 54(6): 763–768.
15. Golzani GH, Dawson NV, Speroff T, et al. Prolonged QTc intervals on admission electrocardiograms: prevalence and correspondence with admission electrolyte abnormalities. *Conn Med* 2007; 71(7): 389–397.
16. Lubart E, Segal R, Yerovoi A, et al. QT interval disturbances in hospitalized elderly patients. *Isr Med Assoc J* 2009; 11(3): 147–150.
17. Dumontet J, Malyuk R, Kiang G, et al. Corrected QT intervals in newly admitted geriatric psychiatric patients: an examination of risk factors. *Can J Psychiatry* 2006; 51(6): 371–376.
18. Sijs H, Kowlesar R, Klootwijk PJ, et al. Clinically relevant QTc prolongation due to overridden drug-drug interactions alerts: a retrospective study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(3): 347–354.
19. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, et al. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in southwest France. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66(3): 386–395.
20. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(41): 687–693.
21. Kompendium lékových interakcí INFOPHARM. www.drugagency.cz Elektronická publikace, platná od 1. 10. 2013.
22. <http://www.sukl.cz/fluorochinolony-a-riziko-prodlouzeni-qt-intervalu?highlightWords=fluorochinolony>.
23. Trinkley KE, Lee Page R, Lien H, et al. QT interval prolongation and the risk of torsade de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*. 2013; Sep 23 (Epub ahead of print).
24. Jehle J, Ficker E, Wan X, et al. Mechanisms of zolpidem-induced long QT syndrome: acute inhibition of recombinant hERG(K+) channels and action potential prolongation in human cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells. *Br J Pharmacol* 2013; 168(5): 1215–1229.

Článek přijat redakcí: 20. 11. 2013
Článek přijat k publikaci: 30. 1. 2014

MUDr. Michal Prokeš

Infopharm a.s.

Hvoždanská 2053/3, 148 01 Praha 4

prokes@drugagency.cz
