



# LÉČIVA PRODLUŽUJÍCÍ QT INTERVAL

Autoři: Mgr. Miroslava Bendová FN Brno  
Mgr. Andrea Carbolová FN U SV. Anny v Brně

Oponent: PharmDr. Josef Suchopár, Infopharm, Praha

## Obsah:

1. Úvod
2. Limity
3. Definice
4. Metodologie
5. Doporučené postupy
  - 5.1. Patofyziologie LQTS
  - 5.2. Dělení LQT
  - 5.3. Léky indukovaný LQTS
  - 5.4. Seznam léčiv prodlužujících QT interval a/nebo vyvolávající Tdp.
  - 5.5. Závěr
6. Použité zkratky
7. Informační zdroje a literatura

## 1. Úvod

Tento doporučený postup vznikl za účelem poskytnutí přehledných informací o léčivech prodlužujících QT interval, jelikož mohou být příčinou život ohrožujících srdečních arytmií a samotné prodloužení QT intervalu představuje za posledních 20 let nejběžnější důvod pro omezení používání a stažení z trhu již registrovaného a obchodovaného léčivého přípravku.

První část doporučeného postupu je věnována úvodu do problematiky prodlouženého QT intervalu se zaměřením na získaný prodloužený QT interval.

Druhá část navazuje přehledným seznamem léčiv prodlužujících QT interval, léčiv s tendencí ke vzniku torsade de pointes (TdP) a uvádí také další potenciálně riziková léčiva.

Cílem této práce bylo vytvořit přehled rizikových léčiv, vyskytujících se na českém trhu, pro rychlou a snadnou orientaci klinického farmaceuta v praxi.

## 2. Limity

Vzhledem k rozsahu problematiky se tato doporučení nevěnují interakčním potenciálům léčiv, které rizika prodloužení QT intervalu násobí; neuvádí léčiva, která byla z prokazatelného prodloužení QT intervalu stažena z trhu; taktéž se hlouběji nezabývá tematikou vrozeného prodlouženého QT intervalu.

## 3. Definice

**QT interval** – představuje na EKG vzdálenost mezi kmitem Q a koncem vlny T; odpovídá době trvání akčního potenciálu.

**QTc** – QT interval korigovaný na srdeční frekvenci. (1)

**Prodloužený QTc** – je jakékoliv prodloužení od fyziologických hodnot. (2)

**Léky indukovaný syndrom dlouhého QT** (Drug-induced Long QT syndrome, LQTS) – jde o prodloužení QT intervalu, který je časově spojen s podáním léků nebo kombinací léků. (3)

**Torsade de pointes** – jsou polymorfní komorové tachykardie, které jsou typické pro syndrom dlouhého QT intervalu (4). Jedná se o potenciálně fatální příhodu, a to i za situace poskytnutí adekvátní zdravotní péče.

**RR** – vzdálenost dvou kmitů R na EKG záznamu; čím nižší hodnota RR je, tím vyšší je tepová frekvence.

## 4. Metodologie

Při tvorbě přehledu léčiv jsme vycházeli především z webových stránek Crediblemeds, na které odkazuje Česká odborná kardiologická společnost. Jsou zde uvedeny průběžně aktualizované seznamy rizikových léčiv (QT Drugs Lists), vytvořené Centrem pro vzdělávání a výzkum arizonské univerzity. Poslední revize QT Drugs Lists proběhla 31. 5. 2014.

Dále jsme využívali článků z databází UptoDate, PubMed a Medscape. Čerpali jsme také z odborných knižních publikací zabývajících se kardiologickou problematikou.

**Klíčová slova:** *qt interval, qt interval prolongation, qt interval drug list, torsades de pointes.*

## 5. Doporučené postupy

### 5.1. Patofyziologie LQTS

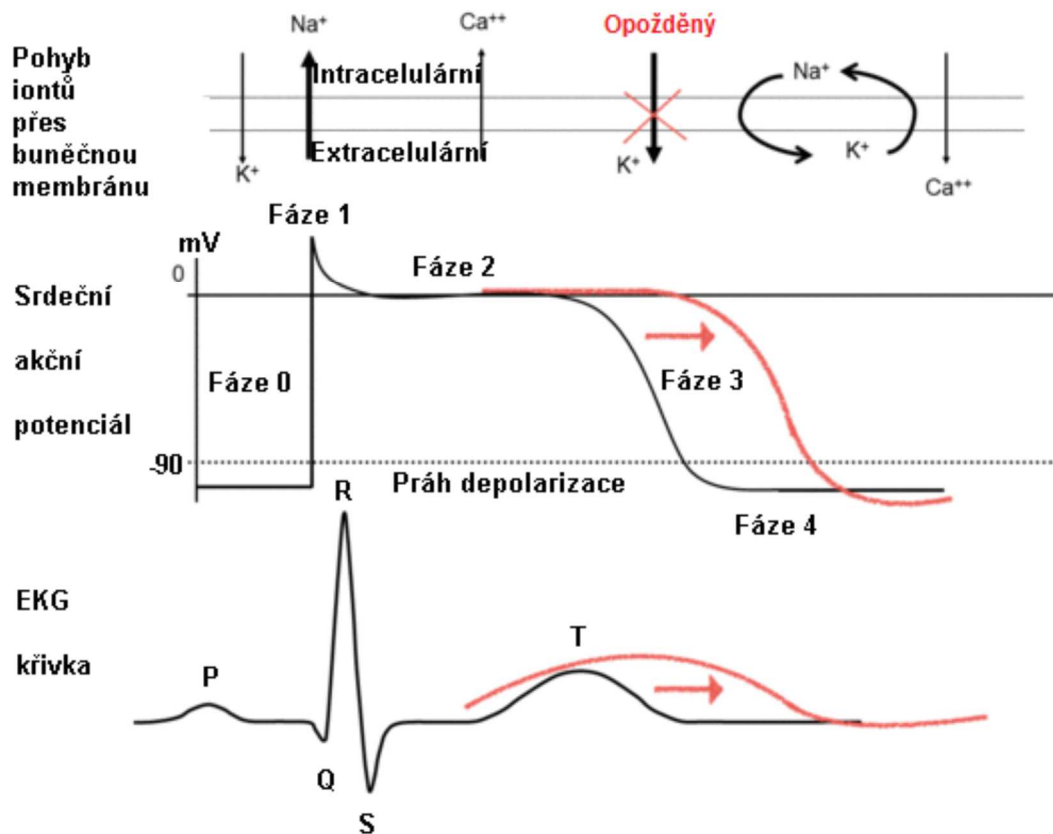
K pochopení souvislostí je vhodné uvést základní mechanismy vzniku a trvání akčního potenciálu (AP) srdečních myocytů.

Nejdůležitějšími ionty při tvorbě klidového i akčního potenciálu jsou sodné ( $\text{Na}^+$ ), draselné ( $\text{K}^+$ ) a vápenaté ( $\text{Ca}^{2+}$ ) kationty, které jsou po obou stranách buněčné membrány kardiomyocytu rozloženy nerovnoměrně, čímž vznikají napěťové gradienty. Na jejich udržení se podílí řada aktivních mechanismů. V okamžiku klidového potenciálu je vně buněčné membrány výrazná převaha  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$ , uvnitř pak převaha  $\text{K}^+$ . Po otevření iontových kanálů dochází k přesunu iontů po směru gradientů.

Obvykle se popisuje 5 fází AP: fáze 0 – rychlá depolarizace, fáze 1 – časná repolarizace, fáze 2 – *plateau*, fáze 3 – pozdní rychlá repolarizace, fáze 4 – klidový membránový potenciál.

Klidový membránový potenciál (méně než  $-80\text{mV}$ ) je udržován především činností  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpy. V okamžiku, kdy membránový potenciál činností pacemakerových center dosáhne  $-70\text{mV}$ , otevírá se  $\text{Na}^+$  kanál. Výsledkem je mohutný, ale velmi krátce trvající (cca 2 ms) proud sodíku do buňky ( $I_{\text{Na}}$ ), vedoucí k depolarizaci buněčné membrány. Na EKG pozorujeme QRS komplex. Vzápětí se s různým zpožděním otevírají repolarizační, převážně  $\text{K}^+$  kanály. Jako první je to tzv. přechodný proud ven z buňky (*transient outward*;  $I_{\text{TO1}}$  a  $I_{\text{TO2}}$ ), výsledkem je fáze 2 – rychlý, ale krátce trvající pokles AP. Zároveň se totiž začíná otevírat L typ  $\text{Ca}^{2+}$  kanálu ( $I_{\text{CaL}}$ ), který po nějakou dobu brání dokončení repolarizace (fáze 2 – *plateau*). Mezitím ale nabývá na síle tzv. opožděný rektifikující  $\text{K}^+$  proud (*delayed rectifier*, DR), který má v komorových myocytech 2 složky. Těmi jsou rychle se aktivující DR ( $I_{\text{Kr}}$ ) a pomalu se aktivující DR ( $I_{\text{Ks}}$ ). Především ty pak dokončují návrat membránového potenciálu ke klidovým hodnotám.

Klidový i akční potenciál je tedy tvořen křehkou rovnováhou mezi iontovými proudy dovnitř a ven z buňky. Narušení kteréhokoliv z nich může tuto rovnováhu negativně ovlivnit a vést tak ke změně trvání AP. Prodloužení AP a tím i prodloužení QT intervalu (Obr. 1) může být tedy teoreticky způsobeno jak zesílením nebo prodloužením depolarizačních proudů (tedy  $I_{\text{Na}}$  a  $I_{\text{CaL}}$ ), tak oslabením či zkrácením repolarizačních proudů (především  $I_{\text{TO1}}$ ,  $I_{\text{Kr}}$  a  $I_{\text{Ks}}$ ). (1,5)



Obr. 1: Znázornění intervalu QT a LQT na EKG ve vztahu k průběhu AP.

Prodloužení trvání repolarizace, tedy prodloužení QT intervalu, usnadňuje vznik arytmií na podkladě tzv. časných následných depolarizací (*early after depolarizations*). Dochází ke znovuotevření depolarizujících kanálů ( $I_{Na}$  nebo  $I_{CaI}$ ) ještě před ukončením repolarizace, tedy před dokončením AP. Vzniká tak nepravidelný sled rychle po sobě se opakujících depolarizací, které mohou na úrovni celého srdce způsobit polymorfní komorovou tachykardii typu torsade de pointes (Obr. 2). K tomuto předčasnému otevření výše uvedených kanálů dochází při takovém prodloužení repolarizace, které časově přesáhne dobu nutnou k zotavení příslušného kanálu. (5)



Obr. 2: Torsade de pointes. (6)

TdP obvykle předchází krátká-dlouhá-krátká sekvence (*short-long-short*) na EKG.



Obr 3. „Short-long-short“ sekvence předcházející vzniku TdP. (6)

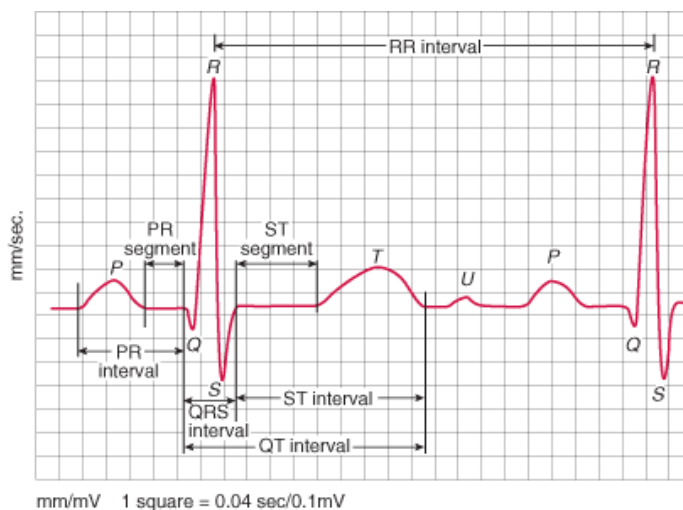
### Hodnota QT intervalu

QT interval je vzdálenost od začátku komorového QRS komplexu po konec vlny T. Jeho celková délka odpovídá trvání depolarizace a repolarizace komorové svaloviny.

Problém při jeho měření a hodnocení spočívá ve skutečnosti, že se délka normálního QT mění s tepovou frekvencí. Je kratší při tachykardii a delší při bradykardii. Hodnotíme proto vždy „normalizovanou“ délku QT, která vzniká po přepočítání aktuálního QT na standardní frekvenci. Nejčastěji se k výpočtu užívá Bazzetův vzorec:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Výsledné QT<sub>c</sub> je dáno podílem aktuálního QT a druhé odmocniny vzdálenosti mezi dvěma kmity R na konkrétním EKG (Obr. 4). Fyziologická vzdálenost QT<sub>c</sub> se udává mezi 350 - 450 ms. Zkrácení QT<sub>c</sub> je vzácné oproti častějšímu prodloužení. (7)



Obr. 4: Fyziologická křivka EKG s vyznačením kmitů, vln a jednotlivých úseků. (8)

Obecně se za prodloužení QT intervalu se považuje QT<sub>c</sub> větší než 450 ms, ale arytmie jsou nejčastěji spojené s hodnotami 500 ms a více. (9) Prodloužení QT<sub>c</sub> nad 500 ms je často považováno za jednoznačné riziko vzniku TdP. (11)

Hodnota QT<sub>c</sub> je ovlivněna řadou faktorů, jedními z nich jsou i věk a pohlaví (Tab 1.). (10)

Tabulka 1: Fyziologické hodnoty QTc

	Normální délka QTc	Hraniční délka QTc	Prodloužený QTc
muži	< 430 ms	430 – 450 ms	> 450ms
ženy	< 450 ms	450 – 470 ms	> 470ms
děti (1 – 15 let)	< 450 ms	-	-

## 5.2. Dělení LQT:

- **Vrozené prodloužení QT intervalu** - příčinou jsou ve většině případů mutace genů pro některý iontový kanál v myokardu, nejčastěji  $I_{Ks}$ ,  $I_{Kr}$ , a  $I_{Na}$ . (6)
- **Získané prodloužení QT intervalu** – příčina je nejčastěji výsledkem koincidence více faktorů. Jsou to věk (> 65 roků), ženské pohlaví, hypertrofie myokardu, srdeční selhání, ischemie myokardu, bradykardie, hypertenze, hypoglykémie, hyperthyreóza, zhoršená funkce ledvin a jater, zvýšený sérový cholesterol, body mass index nad hranicí normy nebo naopak výrazná malnutrice s hypoalbuminemií, hypokalémie, hypomagnezémie, hypokalciémie, riziková léčiva. (12)

## 5.3. Léky indukovaný LQTS

Zatímco příčinou vrozeného LQT jsou mutace genů několika iontových kanálů, mechanismus kterým léky indukují LQT je většinou blokáda  $I_{Kr}$ , který je kódován hERG (KCNH2) genem. (11, 12) Tento KCNH2 kanál je blokován léčivy různých struktur. KCNH2 kanál je mimořádně náchylný k bloádě léčivy, kvůli jeho specifické struktuře, kterou jiné kanály postrádají.

Zvýšené riziko lékové proarytmie se manifestuje jak u pacientů s kongenitálním LQTS, ale i u pacienta s normálním QTc, ale s tzv. sníženou repolarizační rezervou, tedy s latentním syndromem dlouhého intervalu QT. Ten se tedy klinicky manifestuje až při určité zátěži (přítomnost dalších rizikových faktorů, jako je hypokalémie, hypomagnezémie, bradykardie, ženské pohlaví, genetické dispozice a současné užívání více léků, které prodloužují QT interval ). (13)

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

- **Farmakodynamický typ** interakce nastává, jsou-li podány dva či více léků, které samy o sobě mohou QT prodloužit. Nežádoucí účinky ve formě prodloužení QT se sčítají.
- **Farmakokinetický typ** interakce nastává například je-li podáno léčivo, které může QT prodloužit a zároveň s ním další léčivo, které sice samo o sobě neprodloužuje QT, ale zvyšuje plazmatické koncentrace prvního léku, čímž potencuje jeho nežádoucí účinky, včetně prodloužení QT (10).

**Je důležité si uvědomit:**

- Většina, ale ne všechna léčiva prodlužující QT interval blokují  $I_{Kr}$  (14)
- Není známo, jak velká je vzájemná souvislost mezi blokádou  $I_{Kr}$ , prodloužením QT intervalu a rizikem vzniku TdP (9)
- K prodloužení QT intervalu může dojít i ovlivněním  $I_{Na}$  (pravděpodobně strukturální podobností  $Na^+$  kanálů a  $K^+$  kanálů)
- Některá léčiva prodlužující QT interval postrádají „torsadogenní efekt“
- Některá léčiva mohou vyvolat TdP bez prodloužení QT intervalu
- Na druhé straně některá léčiva prodlužující QT interval jen o pár milisekund se podílí na výskytu TdP (12)

S ohledem na prodloužení QT intervalu a možnosti vzniku arytmií TdP rozdělujeme léčiva do čtyř skupin (podle CredibleMeds [3]):

- **Třída 1: Léky se známým rizikem vzniku TdP;** riziko vzniku TdP je dobře doloženo;
- **Třída 2: Léky s možným rizikem vzniku TdP;** riziko vzniku TdP není dobře doloženo, ale pravděpodobně existuje;
- **Třída 3: Léky s podmíněným rizikem vzniku TdP,** kdy k arytmií dochází jen v přítomnosti dalších rizikových faktorů;
- Léky, které by neměly být podávány pacientům s vrozeným prodloužením intervalu QT. (9)

Autoři CredibleMeds při klasifikaci léčiv vycházeli z publikovaných studií a kasuistik v odborné medicínské literatuře, z hlášení nežádoucích účinků FDA, z labeling information FDA (ekvivalent SPC).

**Léky, které by neměly být podávány pacientům s vrozeným prodloužením intervalu QT:**

1. Patří sem všechna léčiva uvedena níže v seznamu;
2. Další léčiva, která v seznamu uvedena nejsou:

- Atomoxetin
- Dobutamin
- Dopamin
- Ephedrin
- Epinephrin
- Formoterol
- Isoproterenol
- Methylfenidát
- Midodrin
- Phentermin
- Phenylephrin
- Pseudoephedrin
- Terbutalin
- Salmeterol
- Salbutamol

#### 5.4. Seznam léčiv prodlužujících QT interval a/nebo vyvolávajících Tdp.

Třída 1: červeně

Třída 2: oranžově

Třída 3: žlutě

\*SPC neuvádí prodloužení QT intervalu nebo TdP, jde však o léčiva riziková pro vznik LQT nebo TdP

ATC	Léková skupina	Látka	Poznámka
A01BA03	antagonisté H2 - receptorů	famotidin	*
A02BC02	inhibitory protonové pumpy	pantoprazol	*
A03FA03	prokinetika	domperidon	
A04AA01	antiemetika	ondasetron	
A04AA02		granisetron	
C01BD01	antiarytmika	amiodaron	
C01BD07		dronedaron	
C07AA07		sotalol	
C01EB17	kardiaka	ivabradin	
C03AA03	diuretika	hydrochlorothiazid	*
C03BA11		indapamid	
C03CA01		furosemid	*
C08CA03	vazodilatancia	isradipin	*
G03XB01	modulátory pohlavních hormonů	mifepriston	
G04BD07	urologika	tolterodin	
G04BD08		solifenacin	
G04BD12		mirabegron	
G04BE09		vardenafil	
G04CA01		alfuzosin	
H01BB02		hormony neurohypofýzy	oxytocin
J01EE01	antimikrobiální léčiva	cotrimoxazol	
J01FA01		roxitromycin	
J01FA09		klaritromycin	
J01FA10		azitromycin	
J01MA01		ofloxacin	
J01MA02		ciprofloxacin	
J01MA06		norfloxacin	
J01MA12		levofloxacin	



J01MA14		moxifloxacin		
J01XD01		metronidazol	*	
J02AB02	antimykotika	ketokonazol		
J02AC01		flukonazol		
J02AC02		itrakonazol	*	
J02AC03		vorikonazol		
J02AC04		posakonazol		
J05AE03		antivirotika	ritonavir	
J05AE08	atazanavir			
J05AE11	telaprevir			
J05AG05	rilpivirin			
L01XE04	onkologika	sunitinib		
L01XE05		sorafenib		
L01XE06		dasatinib		
L01XE07		lapatinib		
L01XE08		nilotinib		
L01XE11		pazopanib		
L01XE15		vemurafenib		
L01XE16		crizotinib		
L01XX27		arsenic trioxid		
L01XX32		bortezomib		
L01XX35		anagrelid	*	
L01XX41		eribulin		
L02BA01			tamoxifen	*
L04AA27		imunosupresiva	fingolimod	
L04AD02	takrolimus			
M03BX02	myorelaxancia	tizanidin		
N01AB08	anestetika	sevofluran		
N04BB01	antiparkinsonika	amantadin		
N04BC07		apomorfin		
N05AA1	antipsychotika	chlorpromazin		
N05AD01		haloperidol		
N05AD08		droperidol		
N05AE03		sertindol		
N05AE04		ziprasidon		
N05AH02		klozapin		
N05AH03		olanzapin		
N05AH04		quetiapin		

N05AL01		sulpirid	
N05AL05		amisulpirid	
N05AX08		risperidon	
N05AX12		aripiprazol	
N05AX13		paliperidon	
N05AN01		lithium	*
N06AA02		imipramin	*
N06AA04		klomipramin	
N06AA09		amitriptylin	*
N06AA10		nortriptylin	*
N06AB03		fluoxetin	*
N06AB04	antidepresiva	citalopram	
N06AB05		paroxetin	*
N06AB06		sertralin	*
N06AB10		escitalopram	
N06AX05		trazodon	
N06AX11		mirtazapin	*
N06AX16		venlafaxin	
N06DA04	antidementiva	galantamin	*
N05CM18	hypnotika, sedativa	dexmedetomidin	*
R06AD02	antihistaminika	promethazin	*

Pracovní skupina pro farmakovigilanci Evropské lékové agentury vydala doporučení týkající se rizika prodloužení QT intervalu, souvisejícího s podáváním fluorochinolonů. Na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv jsou zveřejněny nové skutečnosti a doporučení týkající se bezpečnosti fluorochinolonových chemoterapeutik:

<http://www.sukl.cz/fluorochinolony-a-riziko-prodlouzeni-qt-intervalu?highlightWords=antipsychotika%2C+prodlou%C5%BEn%C3%AD>.

Problematice prodloužení QT intervalu a vzniku TdP se věnují nejen odborné skupiny, ale i řada kontrolních a regulačních úřadů. Odborné informace věnující se této problematice se neustále vyvíjejí, sbírají se data z různých zemí a díky předem nadefinovaným klasifikačním schémátům jsou riziková léčiva systematicky hodnocena (jako příklad: rozdělení antipsychotik dle torsadogenního rizika, zdroj:

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081208>).

## 5.5. Závěr

Prodloužený QT interval se u pacienta může manifestovat synkopami, palpitacemi, komorovými tachykardiemi a v nejhorším případě může dojít k náhlé smrti. Rizikových faktorů, které mohou přispívat k prodloužení QT intervalu a tím i ke vzniku TdP je celá řada, jak bylo uvedeno výše. Léčiva prodlužující QT interval jsou nicméně v klinické praxi běžně využívána, a proto by mělo být jejich indikování v rukou specializovaných lékařů s individuálním přihlédnutím na konkrétní situaci pacienta.

Pole terapeutických možností jak u vrozeného, tak získaného LQTS není rozsáhlé. U LQTS navozeného léčivou je jedním z prvních kroků okamžité vysazení léčiva pokud je to vzhledem k jeho vlastnostem možné a dále je to nejčastěji úprava iontové dysbalance.

Klinický farmaceut může díky svým znalostem o léčivech, jejich kombinacích, lékových interakcích a vyhodnocením konkrétní situace u každého pacienta přispět k předcházení komplikací a k bezpečnému podávání těchto rizikových léčiv.

## 6. Použité zkratky

AP	akční potenciál
DR	opožděný rektifikující proud (delayed rectifier)
EKG	elektrokardiogram
LQT	dlouhý QT interval (long QT)
LQTS	syndrom dlouhého QT intervalu (long QT syndrome)
TdP	Torsade de pointes

## 7. Informační zdroje a literatura

- 1) Staněk V. Vyšetřovací metody v kardiologii. Kardiologie v praxi 2014;3:48-67.
- 2) Lexi-Comp, Inc. Verze: 2.7.2. Long QT interval. 5-Minute Clinical Consult.
- 3) Classification of Long QT/Torsades de Pointes Cases [Internet], <https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers/classification-lqts-cases> [cited 2014 October 10]
- 4) Heinc P. Polymorfni komorová tachykardie a fibrilace komor. Kardiologická revue 2013;3:125-134.
- 5) Novotný T. Molekulárně genetické aspekty komorových arytmií: syndrom dlouhého QT intervalu. Dizertační práce 2006;1-44.
- 6) Kallergis E, Goudis Ch, Simantirakis E, Kochiadakis G, Vardas P. Mechanisms, RiskFactors, and Management of Acquired Long QT Syndrome: A Comprehensive Review. The Scientific World Journal 2012;212178:1-8.
- 7) Novotný T. Syndrom dlouhého intervalu QT. Cor et Vasa 2007; 49: 416-425.
- 8) Electrocardiography (ECG) [Internet ], [http://www.merckmanuals.com/professional/cardiovascular\\_disorders/cardiovascular\\_tests\\_and\\_procedures/electrocardiography\\_ecg.html?qt=drugs%20prolonging%20qqt%20interval&alt=sh](http://www.merckmanuals.com/professional/cardiovascular_disorders/cardiovascular_tests_and_procedures/electrocardiography_ecg.html?qt=drugs%20prolonging%20qqt%20interval&alt=sh) [cited 2014 September 26]
- 9) Kannankeril P, Roden D, Darbar D. Drug-induced Long QT Syndrome. Pharmacological Reviews 2010;62:760-781.
- 10) Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. Medicína pro praxi 2014;11:34-39.
- 11) Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement of the QT interval in clinical practise. British Journal of Clinical Pharmacology 2012;76:48-57.
- 12) Noord Ch, Eijgelsheim M, Stricker BHCh. Drug and non-drug associated QT interval prolongation. British Journal of Clinical Pharmacology 2010;70:16-23.
- 13) Bytešník J, Pařízek P, Wichterle D, Kautzner J, Neužil P. Komorové arytmie. Cor vasa 2011;53:53-77.
- 14) Edward Cli, Esterly JS, Pohl S, Scott S, McBride B. Drug-Induced QT-Interval Prolongation: Considerations for Clinicals. Pharmacotherapy 2010;30:684-701.

tvorba: 1. 8. 2014 – 31. 10. 2016

aktualizace: 10/2018