



AUTORKA:

PharmDr. Mária Göböová, PhD.

Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra

Riziko vzniku Torsades de Pointes ako dôsledok kombinácie psychofarmák a klaritromycínu

PRÍPAD Z PRAXE:

- ▶ 68 ročná pacientka, ktorá sa lieči na psychiatrickú diagnózu a užíva citalopram 20 mg jedenkrát denne a kvetiapín v dávke 400 mg denne, pre akútnu bakteriálnu sinusitídu navštívila otorinolaryngologickú ambulanciu v nemocnici. Lekár jej chcel nasadiť antibiotickú liečbu na základe kultivačného vyšetrenia a citlivosti (*Staphylococcus aureus*) klaritromycín v dávke 500 mg každých 12 hodín. Vzhľadom na jej súčasnú terapiu chronického psychiatrického ochorenia sa obával možných interakcií antibiotickej liečby a psychofarmák.

- ▶ **Otázka lekára na klinického farmaceuta bola:**

Aké sú riziká možnej interakcie citalopram, kvetiapín a klaritromycín?

Na celom svete podľahnú 3 milióny ľudí ročne náhle kardiálnej smrti. Väčšinou je zapríčinená ventrikulárnou dysrýmiou. Rôzne lieky, ktoré sa používajú na liečbu kardiálnych aj nekardiálnych chorôb, môžu vyvolať závažné zhoršenie preexistujúcich dysrýmií alebo vznik nových závažných dysrýmií. Polymorfná komorová tachykardia typu Torsades de Pointes (TdP) je typická, najviac sa vyskytujúca a najzávažnejšia dysrýmia často s letálnym koncom. Varovným signálom vzniku dysrýmie typu TdP je predĺženie QT intervalu. V súčasnosti najčastejšou príčinou získaného prolongovaného QT intervalu sú lieky. Liekové interakcie zvyšujú riziko vzniku dysrýmií typu TdP v dôsledku kumulatívneho efektu na predĺženie QT intervalu dvoch a viacerých liekov alebo znížením metabolizmu liekov ovplyvňujúcich QT interval. Antipsychotiká a antidepresíva patria medzi lieky, ktoré najčastejšie ovplyvňujú QT interval.

Korigovaný QTc interval

■ V klinickej praxi sa používa hodnota korigovaného QT intervalu. Pri zrýchlenom pulze musí prebiehať depolarizácia a repolarizácia rýchlejšie, a preto je nutné korigovať QT interval podľa rýchlosti pulzu (QTc). Ak dôjde k predĺženiu QTc nad hodnoty 450 – 475 ms, vzrastá zreteľne nebezpečenstvo vzniku komorových dysrýmií (napr. TdP a komorových fibrilácií), hodnoty QTc nad 500 ms sú zvyčajne považované za nebezpečné.

Vrodené a získané faktory predĺženia QT intervalu

■ V bežnej populácii existujú genetické varianty spojené s predĺžením QT intervalu. Môže to byť syndróm vrodeného predĺženia QT intervalu alebo iné genetické abnormality, ktoré ovplyvňujú akčný potenciál kardiomyocytu. U väčšiny pacientov býva táto porucha zistená náhodne pri vyšetrení EKG. Predĺžením QT intervalu sú ohrozené viac ženy ako muži.

■ Medzi získané faktory patrí hypertrofia ľavej komory, srdcové zlyhanie, ischemická choroba srdca, vyšší vek,



bradykardia, hypertenzia, diabetes mellitus, hypotyreóza, hypercholesterolémia, obezita, hypokaliémia, hypomagnezémia a lieky ovplyvňujúce QT interval.

Lieky a predĺženie QT intervalu

■ Klasifikácie liekov podľa závažnosti rizika predlžovať QT interval pomáhajú predikovať v klinickej praxi mieru rizika. Jednou z najčastejšie používaných klasifikácií je AZCERT (The Arizona Centers for Education and Research on Therapeutics). AZCERT zaraduje lieky do 3 skupín podľa závažnosti vplyvu na QT interval. V prvej skupine sú lieky so známym rizikom vzniku TdP, v druhej skupine sú lieky s možným rizikom vzniku TdP, tretiu skupinu tvoria lieky s podmieneným faktorom, to znamená, že k TdP dochádza v prítomnosti rizikových faktorov.

Literatúra:

1. VANDAELE, E., MARYNISSEN, T., REYNTEENS, J., SPRIET, I., VANDENBERGHE, J., WILLEMS, R., FOULON, V.: Frequency of use of QT-interval prolonging drugs in psychiatry in Belgium. *Int J Clin Pharm*, 36, 2014, č. 4, s. 757 – 765.
2. GŮBOVÁ, M. et al.: Hodnotenie interakcií psychofarmák s potenciálnym vplyvom na predĺženie QTc intervalu na Psychiatrickej klinike Fakultnej nemocnice Nitra. *Farm obz*, 86, 2017; č. 9, s. 173 – 178.
3. MOSS, A. J., ROBINSON J.: Clinical features of the idiopathic long QT Syndrome. *Circulation*, 85, 1992, Supl 1, s. 1140 – 1144.

■ Citalopram a klaritromycín patria do prvej skupiny liekov so známym rizikom vzniku TdP, kvetiapín do druhej skupiny rizikových liekov. Ženské pohlavie, starší vek pacientky a súčasné podávanie liekov riziko vzniku závažnej dysrhythmie potencuje. Okrem toho je klaritromycín aj inhibítorom izoenzýmu CYP 3A4, ktorého substrátom je kvetiapín. Koncentrácia kvetiapínu sa môže v dôsledku tejto farmakokinetickej interakcie zvyšovať a ešte viac potencovať nežiaduce dôsledky interakcie.

Ako vyriešil klinický farmaceut tento problém?

■ Klinický farmaceut navrhol antibiotickú liečbu cefuroxímom v dávke 500 mg á 12 hod. Dôvody výberu antibiotika sú nasledovné:

- ▶ Cefuroxím má nízky interakčný potenciál so súčasne užívanými psychofarmakami neinteraguje.
 - ▶ Cefuroxím mal dobrú citlivosť na *Staphylococcus aureus*.
 - ▶ Cefuroxím je vhodný na liečbu bakteriálnej sinusitidy.
- Pacientka nemala v liekovej anamnéze alergiu na betalaktámové antibiotiká.

■ Ďalšie odporúčania klinického farmaceuta boli:

- ▶ Pacientka v psychiatrickej liečbe má pokračovať aj počas antiinfekčnej liečby.
- ▶ Vzhľadom na rizikovosť samotnej psychiatrickej liečby treba kontrolovať pravidelne EKG, ionogram.
- ▶ Konzultovať s klinickým farmaceutom potenciálne interakcie s ďalšou súčasnou terapiou, ak by sa pacientke ordinovala ďalšia liečba.
- ▶ Vyhýbať sa konzumácii grapefruitového džúsu, ktorý zvyšuje hladinu kvetiapínu.

Ako môže farmaceut vo verejnej lekární prispieť k prevencii vzniku závažnej dysrhythmie typu TdP?

1. Pri dispenzácií liekov, ktoré ovplyvňujú QT interval, by mal vyhodnotiť potenciálne interakcie so súčasne užívanými liekmi a edukovať pacienta o možných nežiaducich účinkoch v dôsledku kombinácie liekov.
2. Poskytnúť informácie o klinických príznakoch interakcie, ktorá ovplyvňuje QT interval: synkopa, slabosť, tachykardia, dýchavičnosť, bolesť na hrudi.
3. Konzultovať s lekármi možnosti bezpečnej antiinfekčnej (napr. penicilíny, cefalosporíny) liečby, ak už pacient chronicky užíva lieky ovplyvňujúce QT interval ■

4. ŠVESTKA, J.: Antipsychotiká a QT interval. *Psychiatr pro Praxi*, 3, 2001, s. 125 – 127.
5. PROKEŠ, M., SUCHOPÁR, J.: Proloužení intervalu QT způsobené léky. *Med praxi*, 11, 2012, č. 1, 34 – 39.
6. GŮBOVÁ, M., KUŽELOVÁ, M., KISSOVÁ, V.: Interakcie liekov zvyšujúcich riziko predĺženia QT intervalu. *Prakt. lékařství*, 5, 2015; č. 3 – 4, s. 112 – 114.
7. KALISKÁ, G.: Proarytmie – závažné nežiaduce účinky liekov. *Klin Farmakol Farm*, 17, 2003, s. 158 – 165.