

Léčiva prodlužující QTc-interval s důrazem na antihistaminika

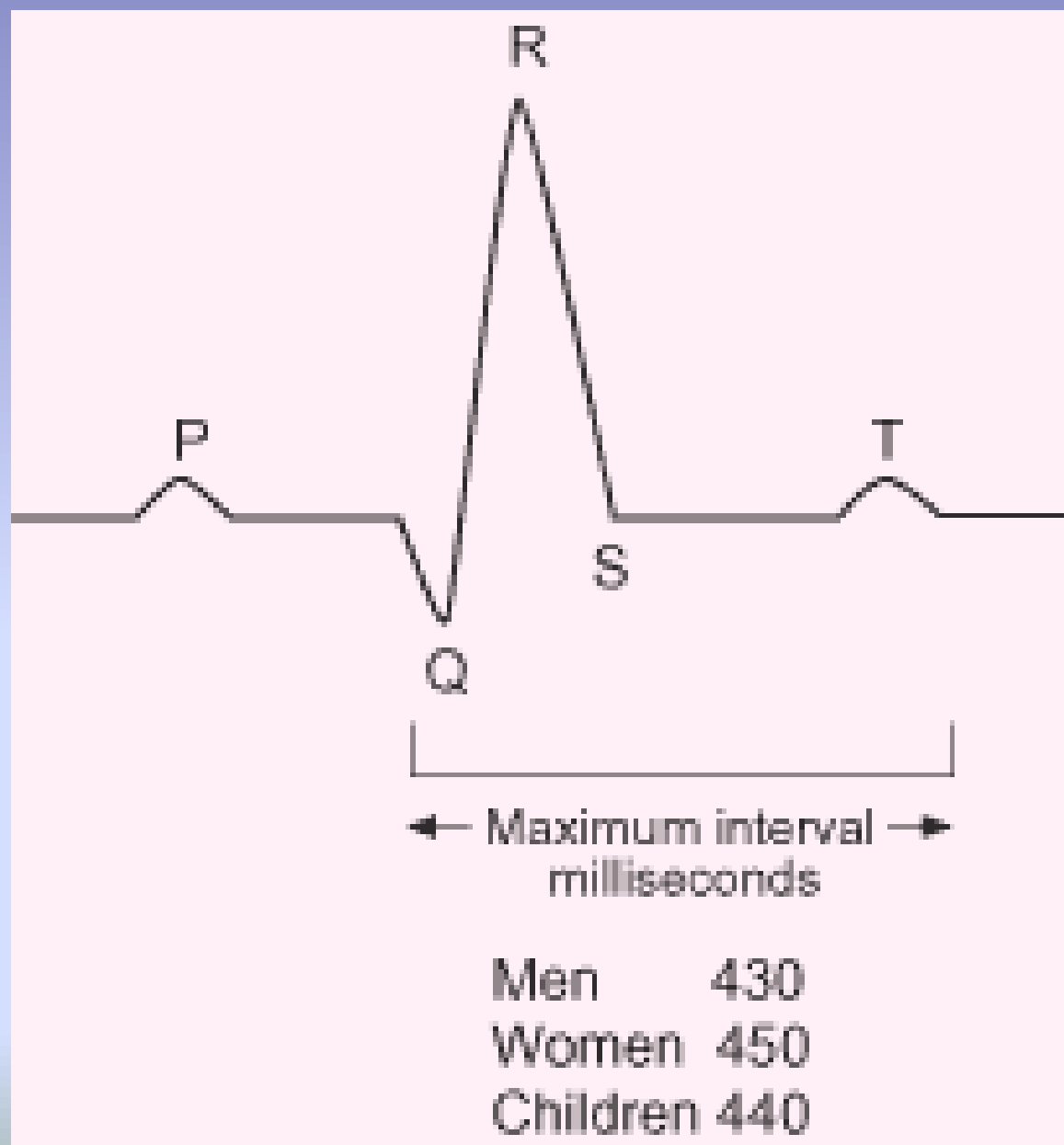
Pavel Grodza

Lékárna Panacea Příbor

Co je QT a QTc-interval?

- QT interval je vzdálenost mezi kmitem Q a koncem vlny T. Problém při jeho měření a hodnocení spočívá ve faktu, že se délka normálního QT mění s tepovou frekvencí. Proto hodnotíme normalizovanou délku **QTc**, která vzniká po přepočítání aktuálního QT na standartní frekvenci (viz. vzorec níže).
- QTc vypočítáme jako délku aktuálního QT dělenou druhou odmocninou vzdálenosti mezi 2 kmity R na konkrétním EKG

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



QTc dle věku a pohlaví

QTc interval	děti 1-15 let	muži	ženy
normální	<440 ms	<430 ms	<450 ms
hraniční	440-460 ms	430-450 ms	450-460 ms
prodloužený	>460 ms	>450 ms	>460 ms

Tabulka 1. QTc hodnoty v závislosti na věku a pohlaví (17)

Torsade de pointes

z fr.- druh komorové polymorfní tachykardie s charakteristickým EKG obrazem (postupně se zvyšující a snižující amplituda změněných QRS komplexů)

-při podávání některých léků, změnách elektrolytů či u vzácných vrozených syndromů [fr. *torsade cop*; *point hrot*, záznam má připomínat cop]

Torsade de pointes

- dostavuje se v atakách, jejichž nebezpečím je přechod do fibrilace komor
- bývá spojena s prodlouženým QT intervalem

Prodloužení QT & Torsades de Pointes

-kde všude zasahuje

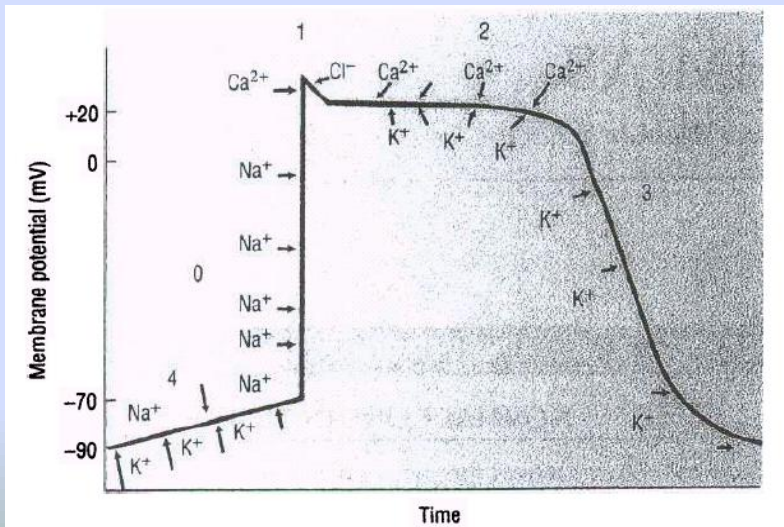
- ◆ elektrofyzologie srdce
- ◆ klinická farmakologie
- ◆ genetika
- ◆ regulační medicína
- ◆ klinická praxe

Mechanismus lékem indukovaného prodloužení QT a TDP

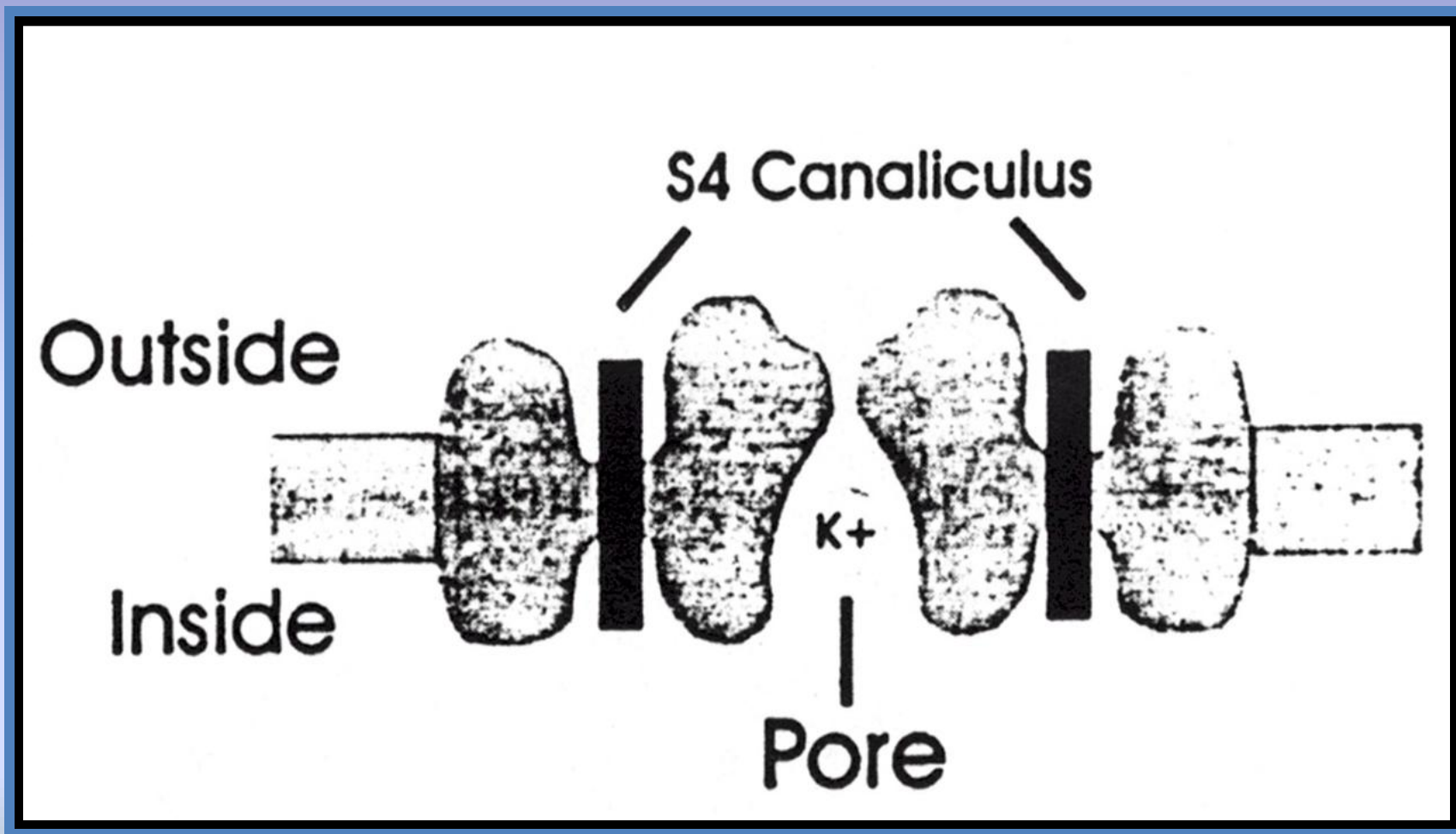
- Blok toku kaliových iontů
- Stimulace kanálu I_{Ca-L}
- Stimulace kanálu I_{Na}

Mechanismus prodloužení QT-i

- pro fázi repolarizace akčního potenciálu jsou zásadní přesuny draslíku –hl. typ I_K
- typ I_K má dvě složky – I_{Kr} a I_{Ks}
- léčiva ovlivňující repolarizaci (včetně antiarytmik třídy III) blokují zejména HERG K^+ kanál

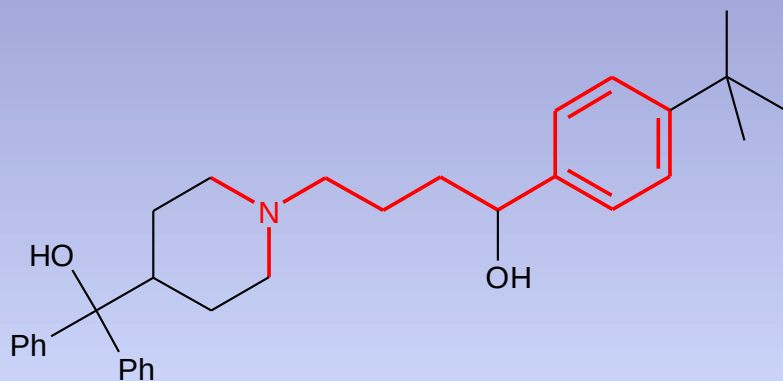


HERG - kanál

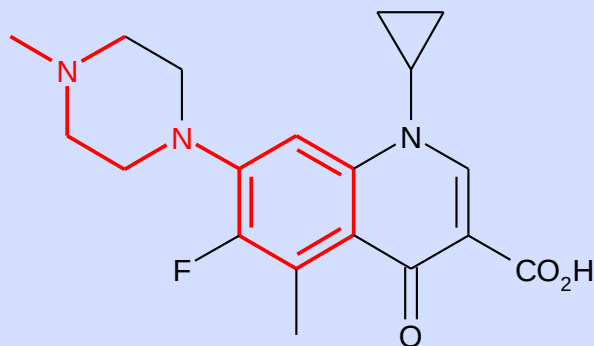


Proč je kanál HERG důležitý?

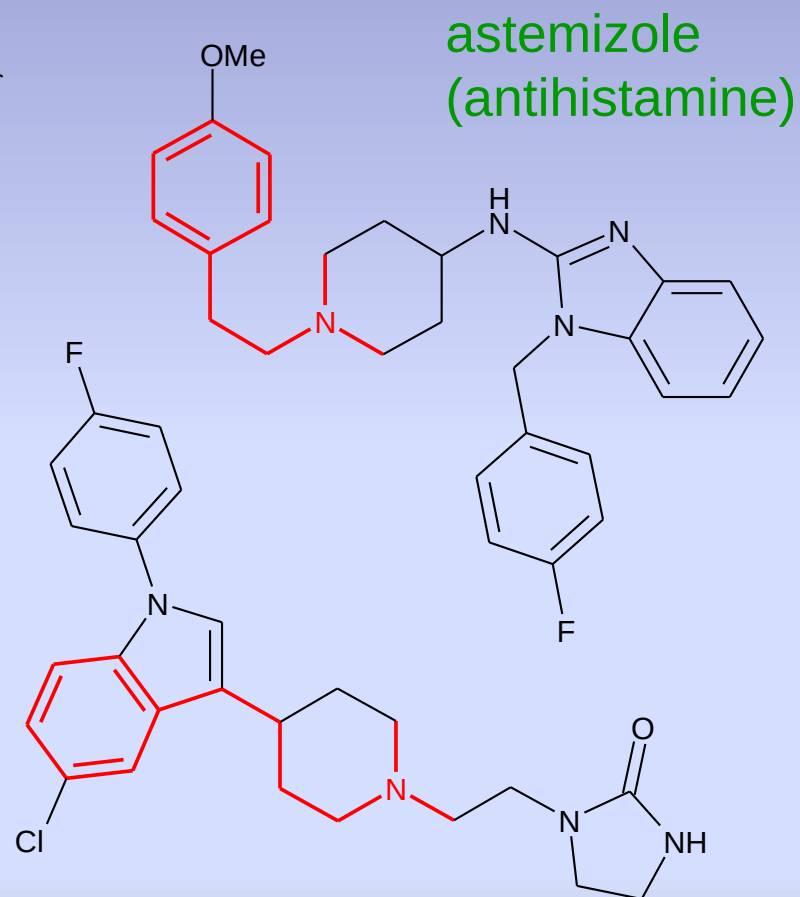
Léčiva různých skupin vážící se na kanál HERG



terfenadine (antihistamine)



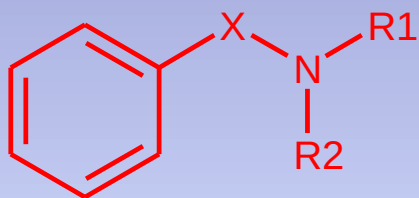
grepafloxacin (antibiotic)



astemizole
(antihistamine)

sertindole (neuroleptic)

A hERG farmakofoor



Lipofilní baze, obvykle terciární amin

X = 2-5 atomární řetězec, může obsahovat cykly a heterocykly nebo polární skupiny

Aktivita kanálu hERG se dá testovat in vitro

Léčiva prodlužující QT–interval

- některá antipsychotika
- některá antidepresiva
- **některá H_1 –antihistaminika**
- některá ATB
- některá antimalarika
- ostatní léčiva

léčivo	TdP (n)	Fatal (n)	Total (n)	TdP/total (%)
http://heart.bmj.com/content/89/11/1363.full				

Sotalol	130	1	2758	4.71
Cisapride	97	6	6489	1.49
Amiodarone	47	1	13725	0.34
Erythromycin	44	2	24776	0.18
Ibutilide	43	1	173	24.86
Terfenadine	41	1	10047	0.41
Quinidine	33	2	7353	0.45
Clarithromycin	33	0	17448	0.19
Haloperidol	21	6	15431	0.14
Fluoxetine	20	1	70929	0.03
Digoxin	19	0	18925	0.10
Procainamide	19	0	5867	0.32
Terodiline	19	0	2248	0.85
Fluconazole	17	0	5613	0.30
Disopyramide	16	1	3378	0.47
Bepridil	15	0	384	3.91
Furosemide	15	0	15119	0.10
Thioridazine	12	0	6565	0.18
Flecainide	11	2	3747	0.29
Loratidine	11	1	5452	0.20

TdP – vysoce riziková léčiva

Terapeutický efekt je závislý na bloku IKr

- ◆ chinidin
- ◆ Disopyramid
- ◆ Sotalol
- ◆ Ibutilide
- ◆ Dofetilide

TdP – nízkoriziková léčiva ($\leq 0.1\%$)

Terapeutický efekt není závislý na bloku IKr

- ◆ Antihistaminika
- ◆ Antibiotika
- ◆ Antivirotika
- ◆ Psychofarmaka
- ◆ mnoho dalších

CYP450 3A4 Inhibitory

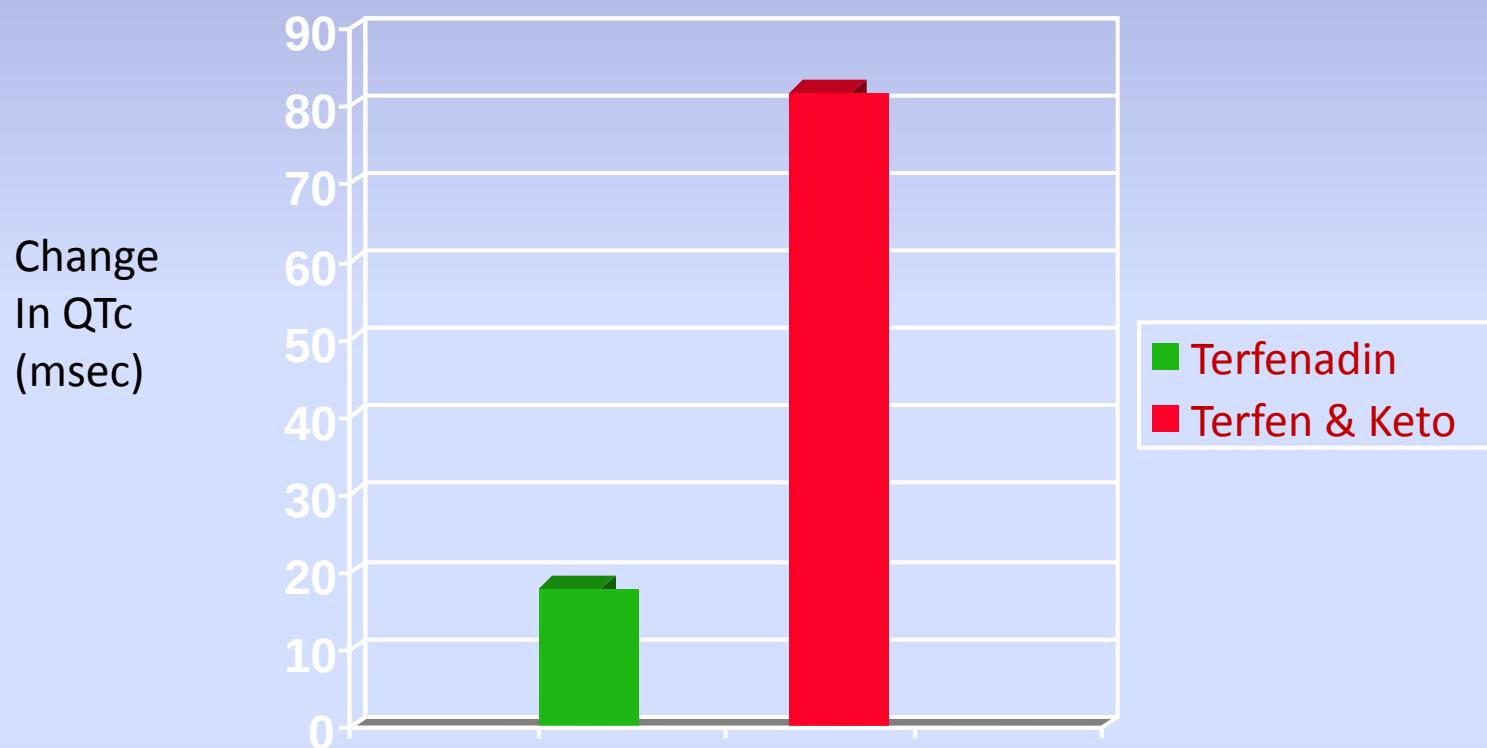
- Amiodaron
- Cimetidin
- Fluoxetin
- Grapefruitová šťáva
- Inhibitory proteáz
- Ketokonazol; itrakonazol
- Makrolidy (ne Azithromycin)
- Nefazadone

Lékem indukovaná TdP

léčivo mechanismus metabolická cesta

Terfenadine	IKr blocker	3A4 substrate
Cisapride	IKr blocker	3A4 substrate
Mibefradil	IKr blocker	3A4 inhibitor
Erythromycin	IKr blocker	3A4 inhibitor
Astemizole	IKr blocker	3A4 substrate
Dofetilide	IKr blocker	Renal excretion
Sotalol	IKr blocker	Renal excretion

Změny QTc vlivem terfenadinu samotného a v kombinaci s ketokonazolem, inhibítorem CYP3A4



Léčiva stažená z terapie v důsledku TdP

<u>Léčivo</u>	<u>skupina</u>	<u>datum zrušení</u>
Terfenadin	Antihistaminikum	2/ 1998
Sertindol	Antipsychotikum	12/ 1998
Astemizol	Antihistaminikum	6/ 1999
Grepafloxacin	ATB	11/ 1999
Cisaprid	prokinetikum	7/ 2000

Léčiva a některé okolnosti ovlivňující Q-T interval

- chinidin ,dizopyramid,amiodaron,sotalol
 - ampicilin,erytromycin,doxorubicin
 - tricyklická antidepresiva,thioridazin
 - cisaprid, ketokonazol,astemizol,terfenadin.....
-
- hypokalémie,mentální anorexie,nízkokalorické diety,nitrolební krvácení,vrozené(i s hluchotou)

Table 1. Drugs That May Cause Torsade de Pointes.*

Drugs commonly involved

Disopyramide

Dofetilide

Ibutilide

Procainamide

Quinidine

Sotalol

Bepridil

Other drugs†

Amiodarone

Arsenic trioxide

Cisapride

Calcium-channel blockers: lidoflazine (not marketed in the United States)

Antiinfective agents: clarithromycin, erythromycin, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin

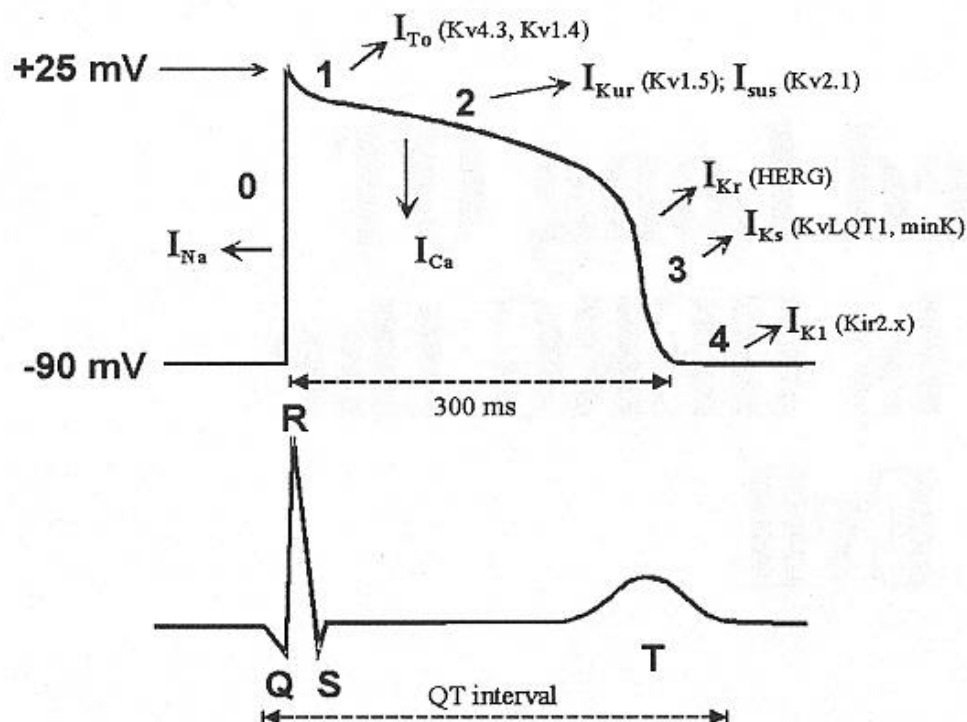
Antiemetic agents: domperidone, droperidol

Antipsychotic agents: chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, thioridazine, pimozide

Methadone

Iontové kanály uplatňující se u akčního potenciálu

AP*, ECG, Ventricular Currents and Common Gene Names

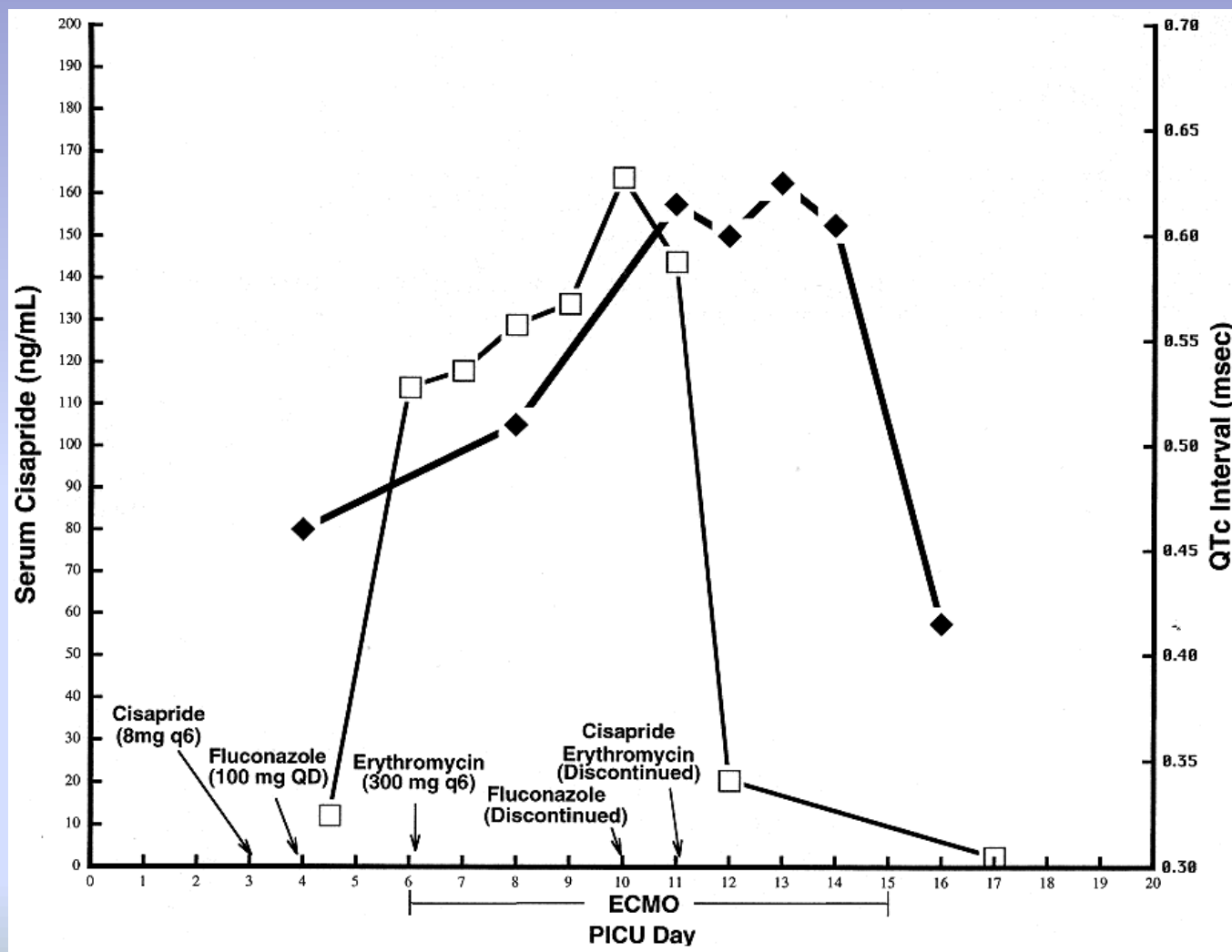


*Ventricular action potential

Příběh cisapridu

- Léčivo zvyšující GIT motilitu
- Více než 5.4 milionů předpisů v roce 1996 (USA)
- 34 pacientů mělo TdP, 23 long QT 1993-1996
- kardiotoxicita reportována, když byl podán s ketokonazolem nebo s erythromycinem
- Stažen z amerického trhu v červenci 2000

Lékové interakce vedoucí k prodloužení QT



Antidepresiva

- desipramin (case report)
- nortriptylin (case report)
- amitriptylin (pac. v klin. studii – nevýznamné zvýšení)
- doxepin (pac. v klin. studii)
- fluoxetin (pac. v klin. studii – nevýznamné zvýšení)
- citalopram - nejnovější

Citalopram & QTc



- 28.března 2012:
- **(1)Citalopram →na dávce závislé prodloužení QT, Torsades de Pointes, komorová tachykardie, až náhlá smrt**
- **(2)Citalopram se nedoporučuje u pacientů s:** vrozeným long QT syndromem; bradykardií; hypokalémií; hypomagnezemií; při AIM; nekompenzovaném srdečním selhání; současným podáním léčiv prodlužujících QT interval.
- (3)20mg denně je maximum pro pacienty s jaterní nedostatečností, nad 60 let věku, s nízkou aktivitou CYP 2C19 , užívající cimetidin nebo inhibitory CYP2C19. Tyto faktory zvyšují **plazmatickou hladinu citalopramu** → zvyšují riziko prodloužení QT intervalu & Torsades de Pointes.
- (4)**monitorovat EkGu pacientů** začínajících užívat citalopram,ale i u dlouhodobě medikovaných, kteří mají relativní kontraindikaci (ad 2), při QTc >500ms vysadit
- (5)**korigovat iontové dysbalance**-hypokalémie, hypomagnezémie ještě před nasazením citalopramu
- (6)**Edukovat pacienty v selfmonitoringu možných arytmií** – palpitace, závratě, synkopa a okamžitě na ně upozornit lékaře

Citalopram, Escitalopram a riziko prodloužení QT intervalu

Citalopram a escitalopram jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Citalopram je určený k léčbě deprese, prevenci relapsu a rekurence onemocnění, léčbě panické poruchy s agorafobií nebo bez ní a k léčbě obsedantně-kompulzivní poruchy.

Escitalopram je určený k léčbě depresivních epizod, panické poruchy s nebo bez agorafobie, sociální úzkostné poruchy, generalizované úzkostné poruchy a obsedantně kompulzivní poruchy.

Nová doporučení pro léčivé přípravky obsahující citalopram a escitalopram jsou výsledkem vyhodnocení QT studie.

Studie vyhodnocovala vliv citalopramu a escitalopramu na QT interval při podávání dávek 20 mg a 60 mg citalopramu a 10 mg a 30 mg escitalopramu zdravým osobám. Studie ukázala prodloužení QT intervalu, které je závislé na dávce, a současně neprokázala benefit v léčbě deprese při použití dávek vyšších než 40 mg citalopramu denně. V porovnání s placebem byla průměrná změna proti počáteční hodnotě QTcF (měřená s korekcí dle Fridericia) 7,5 msec při dávce 20 mg/den a 16,7 msec při dávce 60 mg/den u citalopramu a 4,3 msec při dávce 10 mg/den a 10,7 msec při dávce 30 mg/den u escitalopramu.

Dále byly při vyhodnocování údajů ze sponzánních hlášení zjištěny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes.

Nová doporučení pro léčivé přípravky obsahující citalopram (1):

1. U **dospělých pacientů** byla doporučena maximální dávka snížena ze 60 mg na 40 mg denně kvůli riziku prodloužení

QT intervalu při podávání vyšších dávek.

2. U **starších pacientů** byla doporučena maximální dávka snížena ze 40 mg na 20 mg denně.
3. U **pacientů se sníženou funkcí jater** byla doporučena maximální dávka snížena ze 30 mg na 20 mg denně.
4. Citalopram je kontraindikován u pacientů se získaným prodloužením QT intervalu nebo syndromem vrozeného dlouhého intervalu QT.
5. Je kontraindikováno současné užívání citalopramu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval (antiarytmika třídy IA a III, antipsychotika (fenothiazinové, deriváty, pimozid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, mizolastin)).
6. Opatrnost je doporučena u pacientů s vyšším rizikem vzniku torsade de pointes, např. s kongestivním srdečním selháním, s nedávno prodělaným infarktem myokardu, s bradykardií nebo s predispozicí k hypokalémii nebo hypomagnesémii doprovázející jiná onemocnění nebo způsobená jinými léčivými přípravky.
7. Pacienti by měli být upozorněni, aby neprodleně informovali svého lékaře, pokud se u nich během užívání citalopramu objeví příznaky abnormální srdeční frekvence nebo rytmu.
8. Pacienti nesmí přestat citalopram užívat nebo snižovat jeho dávku bez předchozího doporučení svého lékaře. Při ukončení léčby se totiž mohou objevit příznaky z vysazení, obzvláště pokud je léčba ukončena náhle.
9. Lékaři by měli zkontrolovat dávky podávané pacientům dle nově doporučených maximálních dávek uvedených výše a případně je postupně snižovat.

Antipsychotika

- thioridazin (zdraví dobrovolníci)
- chlorpromazin (case report)
- haloperidol (case report)
- droperidol (řada hlášení)
- sertindol (pac. zařazení do studie)
- pimoqid (zdraví dobrovolníci)

Antipsychotika dle stupně rizika

prokázané riziko TdP	potencionální riziko TdP
chlorpromazin	klozapin
haloperidol	quetiapin
mesoridazin	risperidon
pimozid	ziprasidon
thioridazin	sertindol

Tabulka 5. Antipsychotika v riziku a potenciálním riziku vzniku torsades de pointes (16, 25)

Komorové arytmie a sertindol

Zvláštní pozornost si zaslouží sertindol, který významně prodlužuje QT interval (o 22-30 ms). Ve světě (USA, Velká Británie) byla na přelomu tisíciletí jeho registrace dokonce přechodně pozastavena po několika případech náhlé smrti a nefatálních arytmií, které mu byly prisuzovány. (24). Na základě těchto závažných skutečností byl v posledních letech rozsáhle zkoumán zejména jeho srdeční elektrofyzilogický profil. Dá se dokonce říci, že sertindol se tak stal jedním z nejvíce sledovým antipsychotikem v kardiologii. Na základě řady studií se ukázalo, že sertindol jako blokátor draslíkových kanálů (I_{K_r}) prodlužuje QT interval (EKG koreluje s délkou akčního potenciálu). Ačkoliv ale sertindol prodlužuje akční potenciál, nevykazuje typické proarytmické projevy jako je zvýšená disperze repolarizace, časné následné repolarizace nebo provokované opakovaně indukované běhy TdP na králičích proarytmogenních modelech. Sertindol tedy se neprojevuje proarytmogenním profilem stejně jako ostatní I_{K_r} blokátory, například antiarytmikum III. třídy dl-sotalol. Je to dáno nejspíše schopností sertindolu blokovat sodíkové a vápníkové iontové kanály a současně jeho schopností inhibovat α_1 -adrenoreceptory. Tyto mechanismy mohou hrát protektivní roli proti arytmiím (7, 12).

Léčebná strategie u psychotiků

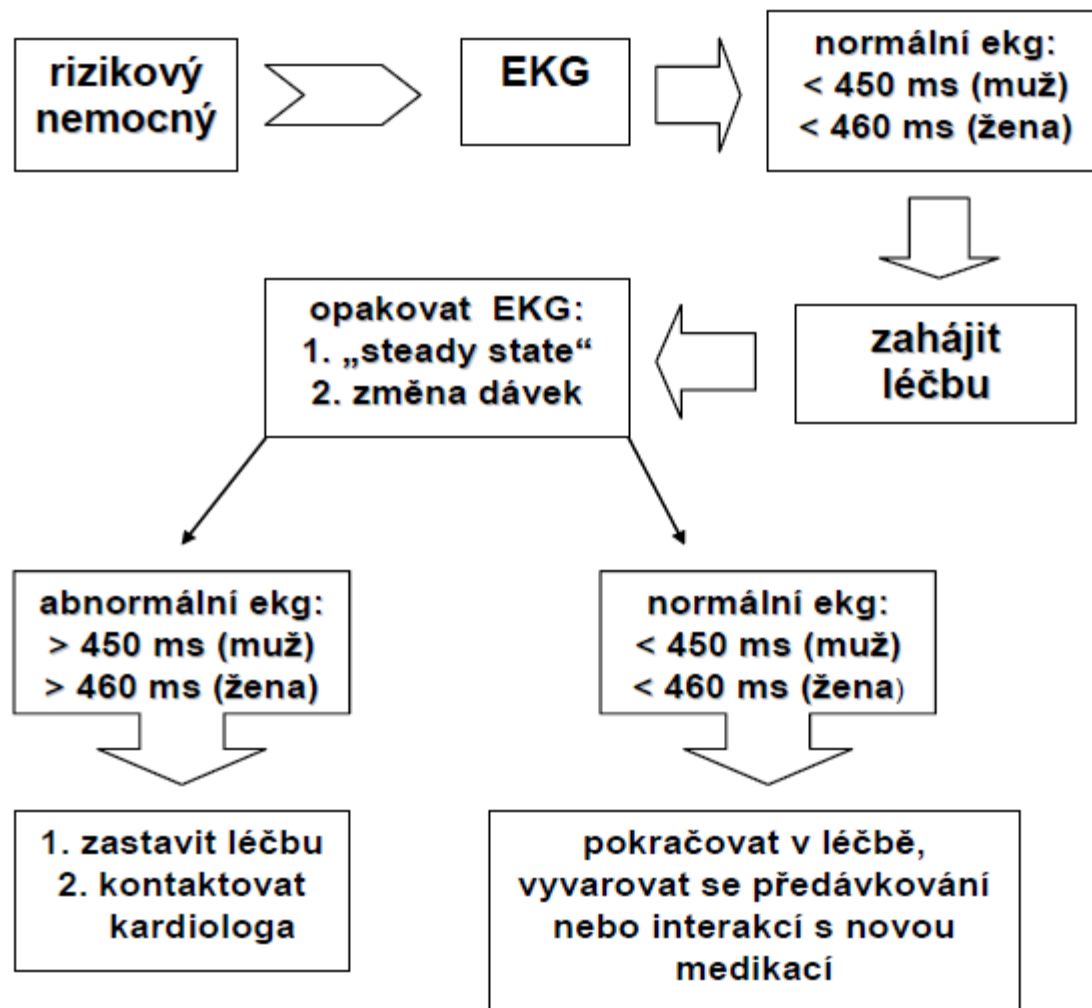


Schéma 1. Postup u nemocného s rizikem prodloužení QTc (14)

H₁–antihistaminika

- **terfenadin (řada hlášení)**
- **astemizol (řada hlášení)**
- **fexofenadin (zdraví dobrovolníci – nevýznamné zvýšení)**
- **loratadin (zdraví dobrovolníci – nevýznamné zvýšení)**
- **cetirizin (zdraví dobrovolníci – nevýznamné zvýšení)**

Antibiotika

- erythromycin (při i.v. podání, case reporty, retrospektivní studie)
- spiramycin (novorozenci)
- klarithromycin (zdraví dobrovolníci, case report 2 krit. nemocných)
- gatifloxacin (údaje z SPC)
- grepafloxacin (staří lidé)
- levofloxacin (case report)
- moxifloxacin (data z SPC)
- sparfloxacin (zdraví dobrovolníci)

Fluorochinolony a QTc interval

- skupina I – fluorochinolony s potenciálem prodlužovat QT interval:
- **moxifloxacin, gemifloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin.**
-
- skupina II – fluorochinolony s nízkým potenciálem prodlužovat QT interval:
- **levofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin.**
-
- skupina III – fluorochinolony s velmi nízkým potenciálem prodlužovat QT interval nebo ty, u kterých není dostatek informací k posouzení tohoto rizika:
- **enoxacin, pefloxacin, prulifloxacin, rufloxacin, lomefloxacin.**

stránky SÚKLu

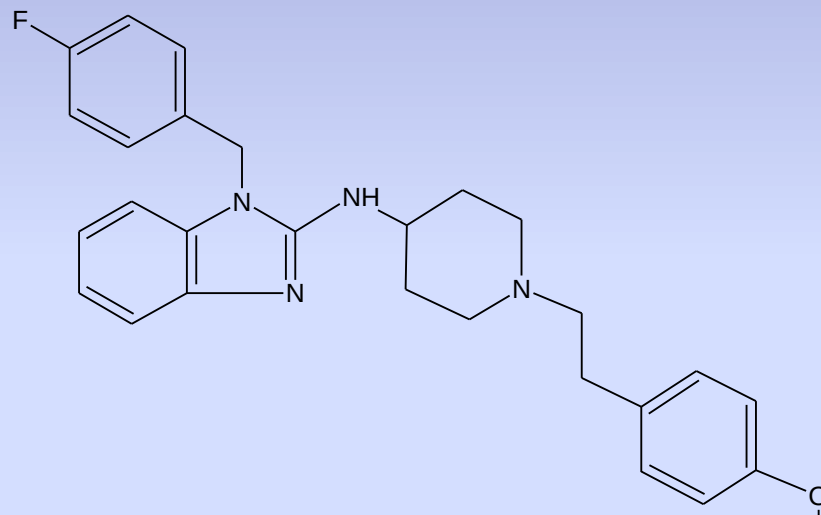
Astemizol

- Kazuistika z r. 1993:
- [Saviuc P](#), [Danel V](#), [Dixmerias F](#).
- Toxicologie Clinique, Centre Hospitalier de Grenoble, France
- 26-letá žena 2 hodiny po užití vysoké dávky hospitalizována, za 13 hodin se objevila TDP, odezněla

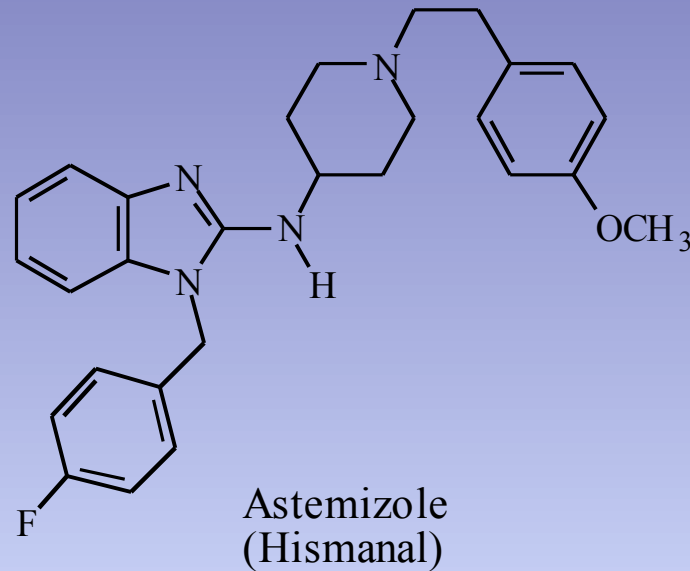


astemizol

- Objeven 1977
- Toxicita LD50-2052mg/kg
- Původně antimalarikum podobné chlorochinu
- Podobný haloperidolu



Astemizol



Hismanal was FDA approved in 1988 as an antihistamine for allergy and hay fever symptom relief. The FDA first warned consumers and healthcare providers of new safety information regarding Hismanal February 9, 1998 due to the risk of death, cardiovascular adverse events, anaphylaxis, and serious drug interactions.

In addition, Hismanal labeling was changed to stress avoiding the use of Hismanal in combination with certain other medications and for liver disorder patients to completely avoid its' use.

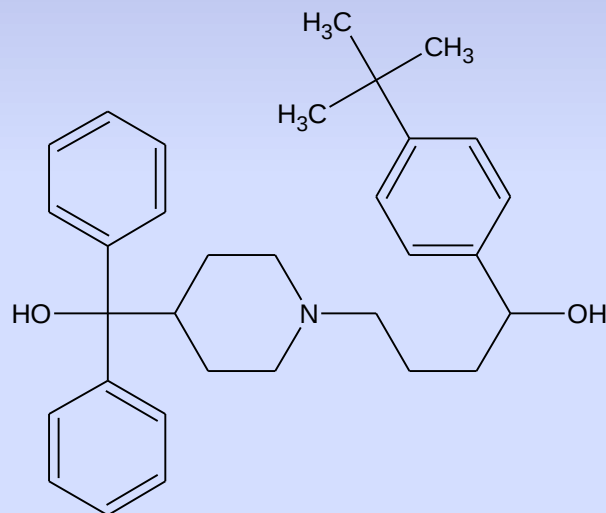
After a series of labeling changes and warnings Hismanal was recalled on June 21, 1999.

Extrémní předávkování

CASE REPORT

A 16-year-old girl took 25 tablets of astemizole (total dose 250 mg) following an argument with her mother, 2 h prior to presentation to the accident and emergency department. She complained of slight drowsiness but had no other symptoms and examination was normal. Thirty ml of Ipecac was given on admission. The patient's electrocardiograph (ECG) was monitored and a 12-lead electrocardiograph was performed (Fig. 1). This showed sinus tachycardia (100/min) with a Q-T interval of 0.45 sec and Q-T_c of 0.59 sec.

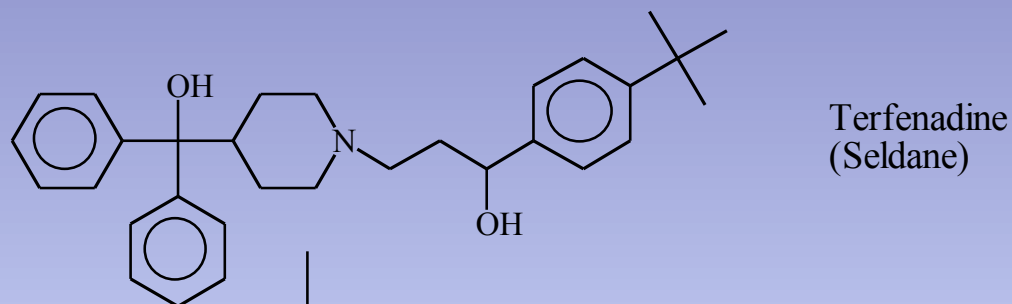
terfenadin



Hoechst, Marion, Roussel

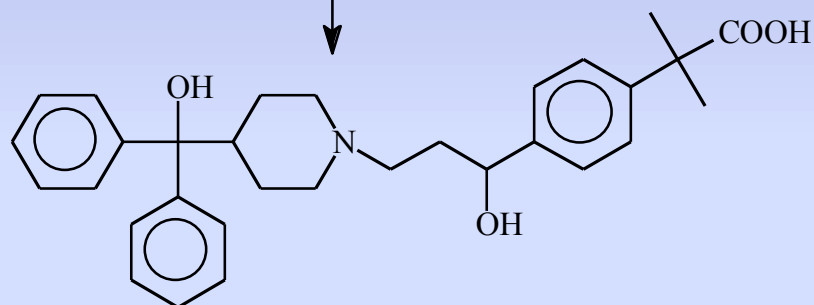
- Teldane, Seldane, Lotanax, Triludan
- Proléčivo fexofenadinu- pomocí CYP3A4
- Užíván více než 100mil.pacienty v celém světě
- Zaveden 1985
- Stažen v únoru 1998

Butyrofenonu podobné struktury

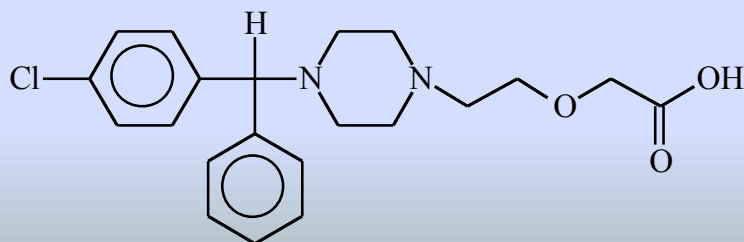


Terfenadine
(Seldane)

[OX]



Fexofenadine
(Allegra)



Cetirizine
(Zyrtec)

Ostatní léčiva

- cisaprid (řada hlášení)
- ketanserin (pac. v klin. studii, retrospektivní analýza)
- ketokonazol (zdraví dobrovolníci)
- pentamidin (HIV–pozitivní pacienti)
- takrolimus (case reporty)
- terodilin (řada hlášení)
- probukol (case reporty)

Klinický význam prodloužení QT–i

- QT–i je pouze marker kardiotoxicity
- důležitá je identifikace rizikových faktorů
 - hypokalémie, hypomagnezémie
 - již existující poruchy rytmu v anamnéze – někdy genetický defekt (sy Romano a Ward, sy Jervell a Lange–Neilson)
 - poruchy funkce ledvin a jater
 - hypothyreóza
 - podání vysokých dávek léčiva, hlavně i.v.
 - současné podání inhibitorů metabolismu – interakce

Table 2. Risk Factors for Drug-Induced Torsade de Pointes.*

Female sex¹⁰

Hypokalemia^{11,12}

Bradycardia^{11,12}

Recent conversion from atrial fibrillation, especially with a QT-prolonging drug^{13,14}

Congestive heart failure¹⁵

Digitalis therapy¹⁶

High drug concentrations (with the exception of quinidine)

Rapid rate of intravenous infusion with a QT-prolonging drug¹⁷

Base-line QT prolongation¹⁶

Subclinical long-QT syndrome^{18,19}

Ion-channel polymorphisms²⁰⁻²²

Severe hypomagnesemia

Otázky hodnocení QT–intervalu

- v souč. neexistuje standardní procedura pro měření QT–i
- není striktní definice normálních hodnot
- není standard pro hodnocení vlivu léčiva na QT–i
- Podle dokumentu EMA (1997):
 1. změny pod 30 ms nejsou významné z hlediska potenciálního rizika arytmie
 2. změny 30–60 ms je třeba považovat za jisté riziko
 3. změny nad 60 ms jsou jasným rizikem

Table 3**Drug Interactions That May Delay Repolarization**

Isozyme	Drug Shown to Prolong QT	Inhibitor
CYP3A4	Amiodarone Erythromycin Quinidine Haloperidol Pimozide Tacrolimus Cisapride Dofetilide Disopyramide Tamoxifen Mesoridazine	Cimetidine Erythromycin Indinavir Ketoconazole Ritonavir Diltiazem Clarithromycin Itraconazole
CYP1A2	Imipramine	Cimetidine Fluvoxamine Ciprofloxacin
CYP2D6	Thioridazine Imipramine Amitriptyline Flecainide Doxepin Tamoxifen	Amiodarone Diphenhydramine Chlorpheniramine Quinidine Fluoxetine

Source: References 1, 3, 13.

Poslední upozornění FDA na opatrnost u léčiv:

- **Azithromycin** **March 2013**
- **Ondansetron: 32 mg IV** **Dec 2012**
- **Domperidone >30mg/day** **March 2012**
- **Citalopram >40 mg** **March 2012**
- **Gilenya (fingolimod): Case of fatal arrhythmias**
Nov 2011
- **Haloperidol IV >40mg/day** **2007**

Seznam léčiv způsobujících TdP

- <http://www.torsades.net/Drugs.html>