

Arytmogenne działanie leków przeciwnfekcyjnych *Arythmogenic action of anti-infective agents*

Marzena Dworacka

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Polimorficzny (wielogniskowy) częstoskurcz komorowy określany jako *torsade de pointes* stanowi niezbyt częste, lecz zagrażające życiu powikłanie farmakoterapii, obejmujące również leczenie lekami przeciwnfekcyjnymi. W pracy przedstawiono mechanizm arytmogennego działania leków przeciwnfekcyjnych, scharakteryzowano ryzyko jego wystąpienia dla poszczególnych grup leków oraz omówiono czynniki i okoliczności, które w istotny sposób zwiększają ryzyko pojawienia się tego zaburzenia rytmu u poszczególnych chorych. (*Farm Współ* 2012; 5: 21-25)

Słowa kluczowe: wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*, leki przeciwnfekcyjne, działania niepożądane

Abstract

Polymorphic (multifocal) ventricular tachycardia termed as *torsade de pointes* is not very frequent but life threatening complication of pharmacotherapy including treatment with anti-infective agents. Mechanisms of their arrhythmogenic effects, the risk of incidents for separate groups of agents and factors increasing the probability of *torsade de pointes* are described in the article. (*Farm Współ* 2012; 5: 21-25)

Keywords: QT prolongation, *torsade de pointes*, anti-infective agents, adverse effects

Po raz pierwszy na występowanie polimorficznego (wielogniskowego) częstoskurczu komorowego w związku ze stosowaniem leków, przede wszystkim leków antyarytmicznych grupy IA i III, zwrócono uwagę dopiero przed około 30-tu laty [1]. Niestety, nawet współczesne dane dotyczące relacji pomiędzy tego typu zaburzeniami rytmu a stosowaniem leków, w tym leków przeciwnfekcyjnych, są nader nieliczne. Dane te wprawdzie wskazują na fakt, że ryzyko działania arytmogennego leków przeciwnfekcyjnych jest istotnie mniejsze niż występujące w związku z leczeniem lekami kardiologicznymi [2], jednakże w ocenie wagi tego problemu należy uwzględnić nie tylko bezwzględną częstość występowania polekowych zaburzeń rytmu, ale także powszechność stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych w wielu dziedzinach medycyny.

Najbardziej charakterystyczną cechą elektrokar-

diograficzną nabytego polimorficznego częstoskurczu komorowego, czyli częstoskurczu typu *torsade de pointes* (TDP) jest stopniowo, faliście zmieniający się wokół osi izoelektrycznej kierunek szczytów zespołów QRS [3]. Wystąpienie TDP, zwłaszcza jego polekowej postaci, poprzedza zazwyczaj specyficzna sekwencja zmian elektrokardiograficznych. Pierwszym zespołem komorowym częstoskurczu jest zwykle ekotopowe pobudzenie pochodzenia komorowego lub salwa pobudzeń komorowych, po której występuje przerwa wyrównawcza zakończona pobudzeniem zatokowym. To pobudzenie charakteryzuje częstokroć bardzo znaczne wydłużenie QT i wyraźny załamek U. Pojawiające się kolejne pobudzenie komorowe przypada na czas trwania załamka U i rozpoczyna właściwy TDP [4].

Dolegliwości związane z występowaniem TDP to najczęściej zawroty głowy oraz krótkotrwałe utraty

przytomności. TDP ma wprawdzie tendencję do samoograniczenia, ale może także ulec przekształceniu w migotanie komór i być przyczyną nagłej śmierci sercowej [4]. Objawy te jako przejaw arytmogennego działania leków niekardiologicznych pojawiają się u około 40% leczonych w okresie 3-30 dni od momentu wdrożenia leczenia, u pozostałych 40% leczonych - po upływie 30 dni od rozpoczęcia terapii, podczas gdy leki kardiologiczne wywołują TDP najczęściej w ciągu pierwszych 72 godzin ekspozycji [5].

Związek między stosowaniem leku a pojawieniem się TDP jest trudny do udokumentowania, dlatego długość odstępu QT będącego elektrokardiograficznym wyrazem czasu depolaryzacji repolaryzacji komór stanowi zastępczy wskaźnik ryzyka arytmii.

Pojawienie się TDP związanego ze stosowaniem leków przeciwdrobnoustrojowych jest uwarunkowane wydłużeniem odstępu QT wywołanym przez te leki [6].

Mechanizm polekowego wydłużenia odstępu QT związany jest z hamowaniem dokomórkowego transportu jonów potasowych wskutek blokowania kanałów potasowych kodowanych przez gen *HERG* (*human ether-a-go-go related gene*) lub ze zmianami funkcjonowania białek tworzących te kanały. To przyczynia się do hamowania szybko aktywującego, opóźnionego prostowniczego prądu potasowego (I_{kr}). Ostatecznym efektem jest wybiórcze wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego, co sprzyja powstawaniu wczesnych depolaryzacji następczych (EAD - *early afterdepolarisation*), czyli oscylacji potencjału błonowego pojawiających się w fazie 3 potencjału czynnościowego serca. Zaburzenia te po osiągnięciu wartości progowej depolaryzacji mogą być przyczyną częstoskurczu [4,6,7].

Polekowe wybiórcze wydłużanie potencjału czynnościowego w różnym stopniu zmienia właściwości elektrofizjologiczne różnych obszarów mięśnia sercowego. Jest to zjawisko określane jako przezścienna dyspersja repolaryzacji. Powstające różnice właściwości elektrofizjologicznych (czasu trwania potencjału czynnościowego, okresu refrakcji) pomiędzy warstwą nasierdza, wsierdza i warstwą pośrednią *myocardium* stanowią podłoże dla rozwoju zaburzeń rytmu w mechanizmie *reentry*, czyli krążenia nawrotnego [4,7,8].

Wspomnieć wypada, że wydłużenie odstępu QT obrazujące wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego może być uwarunkowane także blokowaniem kanałów wapniowych, jak również sodo-

wych i chlorkowych w mięśniu sercowym. Wydaje się, że większość leków przeciwdrobnoustrojowych oddziałuje w ten sposób na kanały jonowe różnego typu i ostatecznie ryzyko występowanie TDP jako konsekwencja wydłużenia QT jest różne dla różnych leków z tej samej grupy, jest bowiem efektem sumy jednoczesnych oddziaływań tych leków na różne kanały jonowe *myocardium* [9].

Należy podkreślić, że wydłużenie odstępu QT nie jest jedynym i wystarczającym warunkiem pojawienia się polekowego TDP. Ryzyko TDP jest uwarunkowane wieloma dodatkowymi czynnikami związanymi z leczeniem lekiem przeciwdrobnoustrojowym, a wśród nich: dawką leku, stężeniem, jakie lek osiąga w osoczu, czasem jego stosowania [4,6,10].

W praktyce samo przyjmowanie leku przeciwdrobnoustrojowego wydłużającego QT rzadko stanowi zagrożenie dla chorego, jeśli jest to jedyny czynnik ryzyka TDP. Pojawienie się TDP indukowanego lekami ma zwykle u swego podłoża wiele współwystępujących czynników sprawczych nakładających się na ryzyko związane z polekowym wydłużeniem odstępu QT. Są to zarówno okoliczności, które także prowadzą do wydłużenia QT, czynniki związane ze stanem zdrowia chorego i współistniejącymi schorzeniami, jak i cechy indywidualne poszczególnych pacjentów oraz oddziaływanie na czas trwania potencjału czynnościowego innych leków przyjmowanych jednocześnie przez chorego [7].

Pozalekowe przyczyny wydłużenia QT i/lub ryzyka wystąpienia TDP obejmują:

- bloki przedsionkowo-komorowe oraz bradykardię zatokową, a także te stany chorobowe, w przebiegu których czynność serca ulega wyraźnemu zwolnieniu (np. schorzenia prowadzące do wzmożenia ciśnienia śródczaszkowego - krwiaki, tętniaki czy nowotwory ośrodkowego układu nerwowego); bradykardia nasila niejednorodność repolaryzacji w obrębie *myocardium*, co sprzyja rozwojowi TDP [4,5,11];
- zaburzenia elektrolitowe prowadzące do wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego (hipokalemia, hipomagnezemia, hipokalcemia) [4,5,7,11];
- zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne prowadzące do wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego (hipoglikemia, niedoczynność tarczycy) [4,5,7,11];
- schorzenia kardiologiczne (zawał mięśnia serco-

wego, niewydolność serca, kardiomiopatie, zapalenie mięśnia sercowego, przerost lewej komory serca) powodujące zmniejszenie aktywności kanałów potasowych [4,5,7,11];

- płeć żeńską; znacznie większe ryzyko wydłużenia QT i występowania TDP u osób tej płci związane jest m.in. ze zróżnicowanym wpływem estrogenów i androgenów na funkcjonowanie kanałów potasowych [4,5,11,12];
- zaawansowany wiek chorego sprzyjający zmniejszeniu aktywności kanałów potasowych [4,5,11];
- występowanie polimorfizmów genetycznych (niezależnie od wrodzonych zespołów LQTS – *long QT syndrome*) genów kodujących białka kanałów jonowych w mięśniu sercowym; zróżnicowanie międzyosobnicze w tym zakresie może być podłożem wydłużenia QT wskutek zwiększonej wrażliwości tychże kanałów na działanie leków je blokujących [4,5,7,11];

Do leków przeciwniektymicznych, które wydłużają QT i mogą stać się jedną z przyczyn TDP należą przede wszystkim makrolidy, a zwłaszcza erytromycyna i klarytromycyna, które odpowiadają za około 77% przypadków polekowego TDP [13]. Z uwagi na niejako podwójny mechanizm działania wiodący ostatecznie do wydłużenia QT, ryzyko rozwoju TDP w następstwie leczenia makrolidami jest stosunkowo duże, zwłaszcza u osób z organiczną chorobą serca, z zaburzeniami elektrolitowymi i podczas dożylnego stosowania tych leków. Większość makrolidów (erytromycyna, klarytromycyna, roksytromycyna) nie tylko wydłuża QT hamując kanały potasowe I_{kr} , ale także, będąc inhibitorami P_{450} CYP3A4, makrolidy wzmagają działanie wielu innych leków wydłużających QT (przeciwwirycznych azoli, przeciwwirusowych inhibitorów proteaz, werapamilu i diltiazemu) metabolizowanych z udziałem tego cytochromu. Ten ostatni efekt jest też przyczyną nasilenia własnego działania arytmogennego tej grupy leków. W przypadku erytromycyny duże znaczenie dla ryzyka TDP ma stężenie tego leku w osoczu [6].

W takim sam sposób jak makrolidy, oddziałują w zakresie ryzyka TDP antybiotyki z grupy ketolidów (telitromycyna) [6].

Wyraźnie mniejsze ryzyko wydłużenia QT pojawia się w związku ze stosowaniem fluorochinolonów, które wywierają w różnym stopniu minimalne działanie blokujące kanały potasowe I_{kr} . Z powodu związku z występowaniem TDP wycofano dotychczas z rynku

grepafloksacyne i sparfloksacyne, a spośród współcześnie stosowanych fluorowanych chinolonów stosowanie lewofloksacyny, ciprofloksacyny czy ofloksacyny jest związane z mniejszym ryzykiem wydłużenia QT, aniżeli leczenie moksyflokacyną czy gatifloksacyną [14,15]. U osób leczonych fluorchinolonami, poza rodzajem stosowanego preparatu, znaczenie dla ryzyka TDP ma przede wszystkim współistnienie dodatkowych, niezwiązanych z tymi lekami, czynników prowadzących do wydłużenia QT, a także całkowita dawka leku i zachowana prawidłowa czynność nerek chorego (lewofloksacyne) [6].

Leki z grupy azoli mogą powodować wydłużenie QT w podobnym do makrolidów dualistycznym mechanizmie. Ryzyko wystąpienia TDP zostało udokumentowane dla stosowania ketokonazolu, itraconazolu, flukonazolu i vorikonazolu. W przypadku ketokonazolu wystąpienie tego działania niepożądanego możliwe jest nawet podczas stosowania niewielkich dawek terapeutycznych [6,16].

W odniesieniu do uwarunkowanego kotrymoksazolem ryzyka TDP można stwierdzić, że jest ono niewielkie w ogólnej populacji. Jednakże u około 1-2% populacji występuje mutacja białka MiRP1, które jest jedną z podjednostek kanału I_{kr} . To czyni te osoby bardziej podatnymi na działanie kotrymoksazolu i może prowadzić do blokady kanałów potasowych i wydłużenia QT [17].

Niektóre leki przeciwdrobnoustrojowe mogą być przyczyną wydłużenia QT w mechanizmie pośrednim – poprzez indukowanie hipokalemii. Taki mechanizm działania przypisywany jest amfoterycynie i aminoglikozydom, jako następstwo ich nefotoksycznego działania, a także penicylinom, które mogą nasilać wymianę sodowo-potasową w kanalikach dalszych i cewce zbiorczej nefronu [18-20].

Spośród leków przeciwniektymicznych wydłużających QT należy wymienić także pentamidynę, która zaburza funkcjonowanie kanałów HERG, a ponadto jest inhibitorem CYP2C19, niektóre leki przeciwmalaryczne (halofantrynę, chlorochinę, meflochinę) oraz leki przeciwwirusowe (amantadynę, atazanwir, efawirenz), które w różnym stopniu blokują kanały potasowe [6].

Dane dotyczące ryzyka polekowego wydłużenia QT i występowania TDP publikowane są na bieżąco przez *The Critical Path Institute* oraz *University of Arizona* [21]. W tabeli 1 wymieniono leki przeciwniektymiczne wywołujące wydłużenie QT i/lub TDP

Tabela 1. Ryzyko wydłużenia odstępu QT i/lub wystąpienia *torsade de pointes* (TDP) związane ze stosowaniem leków przeciwniektoryjnych [21]Table 1. The risk of QT prolongation and/or *torsade de pointes* (TDP) induced by anti-infective agents [21]

Leki, których stosowanie jest związane z występowaniem TDP	Leki, które wydłużają QT, ale brak jednoznacznych dowodów na to, że mogą być przyczyną TDP	Leki, które mogą wydłużyć QT i/lub powodować TDP, ale tylko w obecności współistniejących czynników ryzyka
klarytromycyna erytromycyna	roksytromycyna azytromycyna	
moksyflokscyna	gatifloksacyna lewofloksacyna ofloksacyna	ciprofloksacyna
pentamidyna		
halofantryna chlorochina		
	telitromycyna	
	amantadyna azatanawir	
	worikonazol	flukonazol ketokonazol itakonazol
		kotrymoksazol

z uwzględnieniem prawdopodobieństwa wystąpienia takiego działania arytmogennego [21].

Szczegółnej uwagi, w aspekcie ryzyka TDP indukowanego lekami przeciwdrobnoustrojowymi, wymaga zagadnienie ich stosowania łącznie z innymi lekami nasilającymi ich działanie zarówno na drodze interakcji farmakodynamicznych, jak też farmakokinetycznych.

Do tego typu leków należą środki, które, podobnie jak leki przeciwniektoryjne, blokują kanały jonowe I_{Kr} . Są to przede wszystkim leki antyarytmiczne klasy III takie jak dofetylid, ibutylid, sotalol i amiodaron, leki antyarytmiczne klasy IA (chinidyna, dizopiramid, prokainamid), leki przeciwpowietrzne (tiorydazyna, chloropromazyna, haloperidol, ziprasidon, pimozyd), leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, doksepina, citalopram), leki przeciwhistaminowe (difenhydramina, hydroksyzyna, loratadyna), prokinetyki (cizapryd, domperidon, metoklopramid), opioidy (metadon), tryptany (sumatryptan). W sposób pośredni, wywołując hipokalemię, ryzyko TDP w skojarzeniu z lekami przeciwdrobnoustrojowymi może zwiększyć stosowanie pętlowych leków moczopędnych, insuliny i β_2 -mimetyków [3-6].

Wiele spośród leków przeciwdrobnoustrojowych wydłużających QT i zwiększających ryzyko TDP stanowi substraty dla cytochromu P_{450} . Ich stosowanie łącznie z inhibitorami poszczególnych izoform tego cytochromu może być przyczyną arytmii. Do naj-

istotniejszych klinicznie interakcji farmakokinetycznych zwiększających ryzyko TDP należą te, których podłożem jest zmniejszenie aktywności CYP3A4. Substratami CYP3A4 są ketokonazol, worikonazol, itakonazol, flukonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna. Ich jednoczesne stosowanie wraz z inhibitorami tego izoenzymu, takimi jak amiodaron, diltiazem, fluoksetyna, metronidazol, nefazodon, omeprazol znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia TDP [3-6].

Podsumowując należy podkreślić, że ryzyko wystąpienia TDP w efekcie stosowania leków przeciwniektoryjnych jest ogromnie zróżnicowane pomiędzy poszczególnymi lekami, które wywołują wydłużenie odstępu QT, a także i to, że prawdopodobieństwo tej indukowanej lekami proarytmii rośnie znacząco u tych chorych, u których występują inne, niezwiązane z leczeniem infekcji, czynniki powodujące wydłużenie odstępu QT.

Adres do korespondencji:

Marzena Dworacka

Katedra i Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego

ul. Rokietnicka 5a; 60-806 Poznań

☎ (+48 61) 854 72 49

✉ mdworac@ump.edu.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, et al. Torsades de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:806-17.
2. Owens RC Jr, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: pointes of interest. *Clin Infect Dis* 2006;43:1603-11.
3. Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and *torsade de pointes*: Recent advances. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:39-43.
4. Yap JG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and *torsades de pointes*. *Heart* 2003;89:1363-72.
5. Zeltser D, Justo D, Halkin A. *Torsade de pointes* due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine* 2003, 82: 282-90.
6. Bril F, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Antimicrobial Agents-Associated with QT Interval Prolongation. *Cur Drug Safety* 2010;5:85-92.
7. Ponte ML, Keller GA, Di Girolamo G. Mechanisms of Drug Induced QT Interval Prolongation. *Cur Drug Safety* 2010;5:44-53.
8. Antzelevitch C. Drug-induced spatial dispersion of repolarization. *Cardiol J* 2008;15:100-21.
9. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:16-23.
10. Ritter JM. Cardiac safety, drug-induced QT prolongation and *torsade de pointes* (TdP). *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:331-4. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04193.x.
11. Roden D, Viswanathan P. Genetics of acquired long QT syndrome. *J Clin Invest* 2005;115:2025-32.
12. Ebert SN, Liu XK, Woosley RL. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J Womens Health* 1998;7:547-57.
13. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of *torsades de pointes* associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis* 2002;35:197-200.
14. Anderson ME, Mazur A, Yang T, Roden DM. Potassium current antagonist properties and proarrhythmic consequences of quinolone antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:806-10.
15. Kang J, Wang L, Chen XL, Triggle DJ, et al. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. *Mol Pharmacol* 2001;59:122-6.
16. Mok NS, Lo YK, Tsui PT, Lam CW. Ketoconazole induced torsades de pointes without concomitant use of QT intervalprolonging drug. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1375- 7.
17. Sesti F, Abbott GW, Wei J, et al. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10613-8.
18. Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1998;18:83-97.
19. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ. Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:193-202.
20. Elliott C, Newman N, Madan A. Gentamicin effects on urinary electrolyte excretion in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:16-21.
21. www.qtdrugs.org
22. Roden D. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.