

Częstoskurcze typu *torsade de pointes* wywołane moksyfloksacyną

Saadia Sherazi¹, Michael DiSalle¹, James P. Daubert² i Abrar H. Shah¹

¹Unity Health System, Department of Medicine, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA

²Cardiology Division, Department of Medicine, University of Rochester, Medical Center, NY, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 71–73

Streszczenie

Torsade de pointes (TdP) coraz częściej rozpoznaje się jako powikłanie farmakoterapii. Najczęstszą przyczyną wydłużenia odstępu QT wywołanego lekami jest inhibicja kanału szybko aktywującego, opóźnionego potasowego prądu prostowniczego (I_{Kr}). Moksyfloksacyna, powszechnie stosowany fluorochinolon, to słaby inhibitor I_{Kr} związany z wydłużeniem QT. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek kliniczny znacznego wydłużenia odstępu QT (618 ms) oraz TdP związanych ze stosowaniem moksyfloksacyny. Mimo że trudno ocenić, którzy pacjenci są narażeni na wystąpienie TdP, staranna estymacja współczynnika zysków i strat jest niezmiernie istotna przy przepisywaniu leków wywołujących wydłużenie odstępu QT. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 220–223)

Słowa kluczowe: *torsade de pointes*, moksyfloksacyna, wydłużenie QT

Wstęp

Torsade de pointes (TdP), polimorficzną tachyarytmią komorową potencjalnie zagrażającą życiu, związaną z wydłużeniem odstępu QT, coraz częściej rozpoznaje się jako powikłanie farmakoterapii. Najczęstszą przyczyną wydłużenia odstępu QT wywołanego lekami jest inhibicja kanału szybko aktywującego, opóźnionego potasowego prądu prostowniczego (I_{Kr}). Moksyfloksacyna, powszechnie stosowany fluorochinolon, to słaby inhibitor I_{Kr} związany z wydłużeniem QT [1]. Dotychczas moksyfloksacyny nie łączono z TdP. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek kliniczny częstoskurczu TdP związanego ze stosowaniem moksyfloksacyny.

Opis przypadku

U 74-letniego mężczyzny stwierdzono kaszel oraz ból w klatce piersiowej utrzymujący się od 3 dni. Chory przebył wcześniej operację pomostowania aortalno-wieńcowego, zastoinową niewydolność serca, choruje na nadciśnienie tętnicze. Dotychczas stosował takie leki, jak: pantoprazol, lisinopryl, lewotyroksyna, celekoksyb, furosemid oraz atorwastatyna. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono nieprawidłowości, z wyjątkiem lekkich trzeszczeń zlokalizowanych przypodstawnie w płucach. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały stężenie potasu równe 4,3 mmol/l oraz magnezu — 1,2 mEq/l. Podczas pierwszego pomiaru stężenie troponin

Adres do korespondencji: Abrar H. Shah, MD, Unity Health System, 1561 Long Pond Rd., Suite 401, Rochester, NY 14626, USA, e-mail: Abrar_Shah@urmc.rochester.edu

Tłumaczenie: lek med. Maciej Duda

wiedza na temat prawidłowych procesów elektrofizjologicznych zachodzących w zdrowym kardiomiocyty. Normalna depolaryzacja komórek mięśnia sercowego wymaga gwałtownego napływu jonów sodowych, natomiast repolaryzacja następuje, gdy wypływ jonów potasu jest większy niż przeciwny napływ jonów sodu i wapnia. W grupie zespołów wydłużonego QT stwierdza się opóźnienie w repolaryzacji spowodowane dysfunkcją kanałów jonowych. Najczęstszym mechanizmem zespołu wydłużonego QT (LQTS, *long QT syndrome*) związanym z farmakoterapią jest inhibicja szybkiego odśrodkowego prądu potasowego (I_{kr}), który jest odpowiedzialny głównie za trzecią fazę repolaryzacji [2]. Proponowany mechanizm indukowanego lekami TdP jest następstwem wczesnych potencjałów następczych (EAD, *early afterdepolarizations*), kiedy to balans repolaryzacji i depolaryzacji zostaje zaburzony w trzeciej fazie potencjału czynnościowego. Wczesny potencjał następczy może prowadzić do odpowiedzi wywołanej lub potencjału czynnościowego. Moksyflokscyna jest słabym inhibitorem I_{kr} i dowiedziono jej wpływu na przedłużoną repolaryzację komór u zdrowych osób zarówno w dawce standardowej (400 mg), jak i nasycającej (800 mg) [1]. W zakresie testowanych dawek okazało się, że wydłużenie nie zależało od dawki *per se*, lecz wiązało się ze stężeniem leku w osoczu.

Stosowanie moksyflokscyny wiąże się niewątpliwie z wystąpieniem TdP u badanego pacjenta, gdyż była ona jedynym nowym lekiem, który został mu podany i o którym wiadomo, że wydłuża odstęp QT. Mimo że u pacjenta występowały wcześniej czynniki ryzyka TdP (np. wydłużone QTc), dalsze wydłużanie odstępu QTc oraz TdP nie pojawiły się do momentu włączenia moksyflokscyny do terapii. Ponadto QTc normalizował się po zaprzestaniu jej podawania. W późniejszej, rocznej obserwacji nie zanotowano incydentów arytmii. Proarytmiczne działanie fluorochinolonów zasługuje na uwagę ze względu na coraz powszechniejsze stosowanie antybiotyków z tej grupy [3]. Wykazano powiązanie ciprofloksacyny, lewofloksacyny oraz gatifloksacyny z występowaniem TdP [4]. Grepafloksacynę, w związku z jej wpływem na wydłużenie QTc oraz ryzykiem wystąpienia TdP, wycofano z rynku.

Za objawy uboczne pojawiające się u niektórych pacjentów podczas przyjmowania leków z tej grupy odpowiadają najprawdopodobniej subkliniczne mutacje i polimorfizmy, które nie występują w większości populacji. Ostatnie dane potwierdzają, że niektóre przypadki LQTS indukowanego lekami oraz TdP mogą mieć podłoże w „ukrytych” defektach w genach odpowiedzialnych za kanały jonowe w sercu [5].

Przy obecności odpowiednich wyzwalaczy, takich jak inhibitory I_{kr} , może dojść do przyspieszenia wystąpienia LQTS oraz TdP u nosicieli niepenetrujących lub słabo penetrujących mutacji genów. U pacjenta opisanego w niniejszej pracy, nawet przed rozpoczęciem leczenia wydłużonego QTc, stwierdzono umiarkowanie wydłużony QTc, co mogło być wynikiem „ukrytego” defektu genetycznego kanału jonowego. We wszystkich opublikowanych doniesieniach dotyczących TdP związanego z fluorochinolonami pacjenci byli obciążeni co najmniej jednym współistniejącym czynnikiem ryzyka, włączając w to odstęp QTc powyżej 500 ms, wydłużenie QTc powyżej 60 ms w stosunku do stanu sprzed leczenia, hipokaliemię, hipomagnezemię, płeć żeńską, dysfunkcję lewej komory, zaawansowany wiek, bradykardię i możliwą predyspozycję genetyczną do wystąpienia tej arytmii [6, 7]. Postępowanie z pacjentami z nabytym LQTS i TdP wymaga podjęcia natychmiastowych działań mających na celu opanowanie arytmii.

Udowodniono, że dożylnie podanie siarczanu magnezu niweluje TdP, bez bezpośredniego wpływu na skrócenie wydłużonego odstępu QT [8]. Zwiększanie częstości akcji serca poprzez podanie atropiny lub izoproterenolu lub — raczej w kontrolowanych warunkach — tymczasowa stymulacja komorowa mogą przynieść oczekiwane efekty i zniesienie arytmii. Przyspieszenie akcji serca skutkuje skróceniem potencjału czynnościowego oraz odstępu QT, co powoduje opanowanie EAD. Długoterminowa strategia polega na korekcji nieprawidłowości elektrolitowych oraz w szczególności odstawieniu szkodliwego leku.

Wnioski

Mimo że trudno ocenić, którzy pacjenci są narażeni na wystąpienie TdP, staranna estymacja potencjalnych korzyści i strat jest niezmiernie istotna przy przepisrywaniu leków wywołujących wydłużenie odstępu QT.

Oświadczenie

Autorzy artykułu oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. Demolis J.L., Kubitzka D., Tenneze L. i wsp. Effect of single oral dose of moxifloxacin 400–800 mg on ventricular repolarization in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 68: 658–666.

2. Yang T., Roden D.M. Extracellular potassium modulation of drug block of I_{Kr}. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependent. *Circulation* 1996; 93: 407.
3. McCaig L.F., Besser R.E., Hughes J.M. Antimicrobial drug prescription in ambulatory care settings, United States, 1992–2000. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 432–437.
4. Frothingham R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. *Pharmacotherapy* 2001; 2: 1468–1472.
5. Napolitano C., Schwartz P.J., Brown A.M. i wsp. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11: 691–696.
6. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354: 1625–1633.
7. Yang P., Kanki H., Drolet B. i wsp. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002; 105: 1943–1948.
8. Tzivoni D., Keren A., Cohen A.M. i wsp. Magnesium therapy for torsade de pointes. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53: 528–530.
9. Jackman W., Friday K., Anderson J. The long QT syndromes: A critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1988; 31: 113–115.