

hého QT, onemocnění srdce a cév, šokové stavy, bradykardie, použití vazopresorů, elektrolytové dysbalance, poruchy eliminačních funkcí, thyreopatie, ženské pohlaví a věk nad 65 let [34–38]. V porovnání s předchozími je charakteristika této interakce (časový horizont rozvoje a přetrvání, dávková závislost, kvantifikace efektu, klinické konsekvence) obtížnější, zatížená vysokou inter- a intraindividuální variabilitou. Byl prokázán negativní vliv prodloužení QT na délku hospitalizace a mortalitu [36, 39–41], i když podíl interakce zůstává s otazníkem.

Mechanismus lékové interakce: Z pohledu mechanismu jde o lékovou interakci farmakodynamickou; nedochází tedy ke změnám plazmatických koncentrací léčiv. Odpověď na to, proč konkrétní léčiva QT/QTc interval ovlivňují, ale není zcela známá [34]. Častým společným jmenovatelem takových léčiv je blokáda I_{Kr} kanálu (rapidly activating delayed rectifier potassium channel), jednoho z kanálů zodpovědných za repolarizaci kardiomyocytů [34].

Klinický význam: Mezi jednotlivými léčivy existují rozdíly v možnosti prodloužení QT intervalu. Pozornost bychom měli věnovat léčivům s potenciálem prodloužení QT intervalu o > 20 ms [34]. Vztah mezi prodloužením QT/QTc a rozvojem torsades de pointes (TdP) je nicméně variabilní [34].

Léčiva spojená s rizikem prodloužení QT intervalu/rozvoje TdP používaná v intenzivní medicíně jsou uvedena v tabulce 1. Podrobnější zmínku si nepochybně zaslouží rozporuplná data k amiodaronu. Při chronickém podání má amiodaron významný potenciál k prodloužení QT intervalu, ale TdP způsobuje vzácně [34]. Při intravenózním podání je vyšší riziko rozvoje TdP v řádu hodin (typicky do 24 hodin) po zahájení infuze [42].

Přestože se nabízí myšlenka adice efektů při kombinaci těchto léčiv, doposud nebyla jednoznačně potvrzena [34, 35, 44]. Nicméně v klinické praxi předpokládáme nárůst rizika při kombinaci více rizikových léčiv [34, 45]. Tomu odpovídá i management.

Management: Základem je kvalitní záznam EKG a jeho komplexní zhodnocení, nikoli izolovaný pohled na QT/QTc interval. Riziko vzniku TdP narůstá s prodlužujícím se QTc, za významné se považuje překročení arbitrárně stanovené hranice 500 ms [37, 46]. Dalším krokem je uvědomění si rizikových léčiv, přehodnocení terapie, záměna léčiva za méně rizikové či ukončení terapie rizikovým léčivem. V případě převažujících benefitů a nasazení/pokračování rizikové terapie je na místě korekce modifikovatelných rizikových faktorů a intenzivnější monitoring. Ideální je porovnání vstupního EKG a EKG natočeného po dosažení ustáleného stavu (obecně po uplynutí 4–5 biologických poločasů léčiva; v případě intravenózního amiodaronu 24–48 hodin po zahájení infuze) po nasazení léčiva, změně dávky nebo přidání dalšího léčiva. V případě významného prodloužení QTc či QTc > 500 ms by měla být terapie opět přehodnocena [34, 37, 38, 42, 46].

Inhibitory CYP 3A4 a kvetiapin

Poslední zmíněná interakce navazuje na dvě z předchozích a kombinuje v sobě jak farmakokinetickou, tak farmakodynamickou část.

Mechanismus interakce je následující: kvetiapin je léčivo s potenciálem k prodloužení QT intervalu, zároveň je majoritně metabolizován cestou CYP 3A4. Klarithromycin, vorikonazol, verapamil a další inhibitory CYP 3A4 (viz předchozí část věnovaná tikagreloru) zvyšují plazmatické koncentrace kvetiapinu. To je farmakokinetická složka. Zároveň má část těchto léčiv větší či menší potenciál QTc interval sama prodloužit, čímž se dostáváme k farmakodynamické složce.

Klinický význam: V předchozí části jsme zmínili, že aditivní efekt kombinací léčiv s potenciálem k prodloužení QTc intervalu není jednoznačně potvrzen ani vyvrácen, dávková závislost je ale očekávatelná [34, 44, 45]. Významnost interakce tak roste s použitými dávkami. V důsledku inhibice metabolismu se mohou stát rizikové i nízké dávky kvetiapinu. Kvantifikaci interakce nám může poskytnout studie kombinující kvetiapin s ketokonazolem; maximální plazmatická koncentrace kvetiapinu vzrostla o 235 %, AUC pak přibližně na šestnásobek [47]. Interakce kvetiapinu s klarithromycinem byla dokumentována v kazuistice 32letého muže, kdy kombinace vyústila v somnolenci, poruchu vědomí a útlum dechu, a to při plazmatické koncentraci dosahující necelé pětinásobku horní hranice doporučeného rozmezí [48]. Ani v jedné z prací nebylo hodnoceno EKG, tudíž změny QTc intervalu nelze kvantifikovat.

Management: Interakce se promítá i do načasování monitoringu EKG – při inhibici metabolismu roste biologický poločas i čas dosažení ustáleného stavu (ve farmakokinetické studii došlo k prodloužení biologického poločasu kvetiapinu z 2,1 hodiny na 6,76 hodin; v kazuistice byl poločas odhadnut na téměř 39 hodin) [47, 48]. Další postup se pochopitelně neliší od výše uvedené části o prodloužení QT intervalu.

Další rizikové kombinace: Na podobném principu (farmakodynamická i farmakokinetická interakce) funguje i kombinace středně silných a silných inhibitorů CYP 3A4 a haloperidolu nebo takrolimu [15, 16, 49].

Závěr

Pacienti na jednotkách intenzivní péče jsou nepřetržitě monitorováni, což klinickou významnost mnoha interakcí snižuje – potenciální nežádoucí účinky mohou být rychleji detekovány a řešeny [1, 50]. Někdy není jiná přijatelná možnost, než vzájemně interagující léčiva podat a současně zvolit adekvátní způsob monitorace léčby pacienta [50]. Příkladem mohou být právě léčiva s potenciálem prodloužení QT intervalu. Neméně významný podíl na výsledné klinické významnosti lékové interakce bude sehrávat klinický stav pacienta a důvod jeho hospitalizace na jednotce intenzivní péče.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** JR – tvorba manuskriptu, PS – korekce manuskriptu. **Financování:** N/A. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.