

Geta milliverkanir lyfja leitt til lengingar á QT-bili?



Elín I. Jacobsen
lyfjafræðingur,
verkefnastjóri
Miðstöðvar
lyfjaupplýsinga
Landspítala
elinjac@landspitali.is



Einar S. Björnsson
meltingarlæknir og
formaður lyfjanefndar
Landspítala
einarsb@landspitali.is

framleiðendum (*product information*). Ekki er vísað í nein tilfelli í heimildum né rannsóknir sem styðja þessar viðvaranir.

Hins vegar var milliverkun á milli klózapín og sertralín metin klínískt mikilvæg, enda allnokkur tilfelli að finna í heimildum. Í einu tilfelli hafði sjúklingur verið á 175 mg af klózapín og sertralín viðbót framkallaði tvöföldun í blóðþéttni klózapíns.¹ Talið er að sertralín geti hamlað niðurbroti klózapíns í lifur og hækkað þéttni þess í blóði umtalsvert. Getur það aukið líkur á aukaverkunum, þar með talið lengingu á QT-bili. Þessi milliverkun er talin möguleg með öllum sértækum serótónín-endurupptökuhæmlum (SSRI) en þó síst með cítalóprami.²

Viðvaranir um lengingu á QT-bili er að finna í sérlyfjatextum margra lyfja og er það yfirleitt talið tengjast áhrifum lyfjanna á kalíumgöng í hjarta (*delayed rectifier potassium current*) og vera skammtaháð. Algengustu lyfjaflokkarnir eru lyf sem eiga að verka gegn hjartsláttartruflunum, geðlyf, sýklalyf og andhistamínlyf. Oft er óvíst um klínískt mikilvægi þessarar mögulegu aukaverkunar sem virðist mjög einstaklingsbundin og óvíst hvort hún leiði í öllum tilfellum til lífshættulegra hjartsláttartruflana (*torsades de pointes*).^{3,4} Reynt hefur verið að flokka lyfin í þrennt eftir líkum þess að þau valdi QT-lengingu. Flokkunin skiptir lyfjum í þau sem öruggleg valda QT-lengingu, þau sem líklega valda því og þau sem mögulega geta leitt til þessara aukaverkunar.⁵ Slíka flokkum má meðal annars finna á www.azcert.org.

Einnig er mikilvægt að meta áhættu út frá undirliggjandi áhættuþáttum hvers sjúklings fyrir sig, en þar má nefna aldur, kvenkyn, hjartabilun, hægslátt, hjartadrep, hýpókalemíu, hýpómagnesemíu, lifrabilun og nýrnabilun.^{3,4}

Milliverkanir lyfja sem geta mögulega leitt til lengingar á QT-bili geta átt sér stað á þrenns konar hátt. Í fyrsta lagi eru það tvö lyf sem bæði geta lengt QT-bilið með því að hafa áhrif á kalíumgöng í hjarta (samlagningaráhrif). Í öðru lagi eru það lyf sem hafa áhrif á umbrot hvors annars, þannig að eitt lyf hemur niðurbrot lyfs sem getur lengt QT-bil og hækkað þéttni þess í blóði umtalsvert. Í þriðja lagi eru það samsetningar þar sem bæði lyfin geta lengt QT-bil og annað dregur auk þess úr niðurbroti hins.^{3,5} Ekki er þó alltaf sjálfgefið að slíkar milliverkanir séu klínískt mikilvægar og þarf að meta það í hverju tilviki fyrir sig.^{3,6}

Svar: Notkun klózapíns og sertralíns samtímis getur leitt til umtalsverðrar hækkingar á þéttni klózapíns í blóði og aukið líkur á aukaverkunum. Í dæminu hér að ofan var mælt með því að láta reyna á það að lækka klózapínskammt og íhuga að hætta sertralínmeðferð. Einnig var bent á þann möguleika að að hætta sertralínmeðferð og reyna meðferð með cítalóprami.

Heimildir

1. Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, Kando J, Volpicelli SA, Flood JG. Serum levels of clozapine and nortriptyline in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 820-2.
2. Taylor D, Ellison Z, Ementon Shaw L, Wickham H, Murray R. Co-administration of citalopram and clozapine: effect on plasma clozapine levels. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 19-21.
3. Kannankeril PJ. Understanding drug-induced torsades de pointes: a genetic stance. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 231-9.
4. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289: 2120-7.
5. Crouch MA, Limon L, Cassano AT. Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 881-908.
6. Horn JR, Hansten PD. Drug interactions and qt interval prolongation. *Pharmacy Times*. hanstenandhorn.com/hh-article08-09.pdf - september 2012.

Höfundar taka fúslega við athugasemdum frá lesendum um pistlana og önnur lyfjatengd efni.

Rúmlega þrítug kona með margþættan geðsjúkdóm og á flókinni geðlyfjameðferð fékk hjartsláttartruflanir í kjölfar innleiðingar á klózapínmeðferð, 125 mg að kvöldi. Önnur geðlyf sem konan tók voru palíperídón, sertralín, levoméprómasín og zopiklón. Hún tók einnig ofnæmislyfin fexófénadín og hýdroxýsín og hjartalýfin doxazósín og enalapríl/hýdroklórtíasíð. Hún var með eðlilega lifrar- og nýrnastarfsemi en hafði áður átt við hjartsláttartruflanir að etja. Geðlæknir konunnar hafði samband við Miðstöð lyfjaupplýsinga og varpaði fram þeirri spurningu hvort einkennin nú gætu verið vegna aukaverkana eða milliverkana lyfjanna?

Milliverkanaleit í Micromedex og Stockley's Drug Interactions leiddi í ljós viðvaranir um lengingu á QT-bili vegna samlagningaráhrifa lyfjanna klózapín, levoméprómasín og palíperídón. Viðvaranir þessar eru byggðar á upplýsingum frá