

Osnovni pojmovi o biološkim lijekovima

Lijekovi koji produžavaju QT interval

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju

Prof. dr Lana Nežić
lane.nezic@med.unibl.org



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE



Biološki lijekovi (*biofarmaceutici*) (1)



- Fokus farmaceutske industrije do druge polovine 20. vijeka je bio na proizvodnji lijekova hemijskom sintezom. Uprkos tome, ovi lijekovi nisu uvijek terapijski djelotvorni.
- 1922. Banting i Best uspješno su izliječili diabetes insulinom dobijenim iz pankreasa životinja i ukazali na značaj bioloških lijekova (Nobelova nagrada 1923.).
- Prije rekombinantne tehnologije DNK, proteini su bili uglavnom životinjskog porijekla poput goveđeg i svinjskog insulina. Međutim, stvaranje antitijela usljed izlaganja proteinima životinjskog porijekla bilo je neizbježno.
- Razvoj tehnologije rekombinantne DNK omogućio je proizvodnju dovoljne količine kvalitetnijih kopija humanih proteina na koju su pacijenti bili imunološki tolerantni. To je bio temelj terapijskih mogućnosti biološke terapije u liječenju teških bolesti.
- Godine 1982. rekombinantni humani insulin, za čiju je proizvodnju korištena bakterija *E. coli*, prvi je odobren biološki lijek.



Biološki lijekovi (2)

- su aktivne supstance nastale u biološkom izvoru što doprinosi kompleksnosti molekule. Za karakterizaciju i utvrđivanje kvaliteta su potrebna fizičko-hemijska i biološka ispitivanja zajedno s podacima o postupku proizvodnje i kontrole.
- Ovi lijekovi su tzv. *biologic response modifiers* (modifikatori biološkog odgovora), odnosno, aktivne supstance koji nisu citotoksične za patološke ili npr. tumorske ćelije.
- Djeluju tako što posredno sprečavaju rast i uništavaju patološke ćelije pute specifičnih (imunoloških) i nespecifičnih mehanizama.

Pojam biološkog lijeka nije novi i postoji nekoliko vrsta:

- Citokini (interleukini, interferoni i faktori rasta, botulinski toksin, heparini)
- Vakcine (u terapiji, ne profilaksi zaraznih bolesti)
- **Monoklonska antitjela**



Primjeri primjene bioloških lijekova u onkologiji

- **U specifičnoj onkološkoj terapiji**
 - Monoklonska antitela
 - Konjugati sa antitjelima (monoklonsko antitijelo + radiofarmaceutik)
 - Interferoni
- **Kao suportivna terapija**
 - Mijeloidni faktori rasta
 - Eritropoetin stimulišući agensi

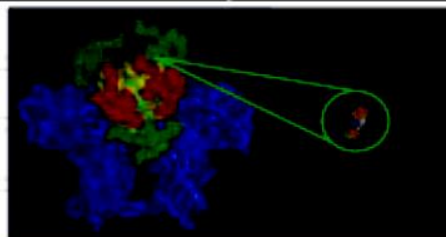
Biološki lijekovi (3)

- Mogu biti polipeptidi, proteini, glikoproteini ili nukleinske kiseline.
- Molekule bioloških lijekova su znatno veće i složenije od molekula hemijskih lijekova (npr. acetilsalicilna kiselina je 180 daltona vs. tipičan biološki lijek, monoklonsko antitijelo je 150 000 daltona).
- Obično se proizvode pomoću genetski modifikovanih organizama, postupcima rekombinantne DNK tehnologije, dok se tradicionalni lijekovi malih molekula proizvode hemijskom sintezom.
- Varijabilnost bioloških lijekova zavisi od vrste ekspresijskog sistema (životinjska ili biljna ćelija ili bakterija, zatim od uslova rasta, formulacije, postupaka pročišćivanja te uslova u kojima se lijekovi skladište i transportuju.
- Nasuprot tome, hemijski lijekovi proizvode se dobro kontrolisanim hemijskim reakcijama te imaju malu, definisanu i stabilnu strukturu, te ih je moguće upotrebom analitičkih metoda u potpunosti karakterisati.

Biološki lijekovi (4)

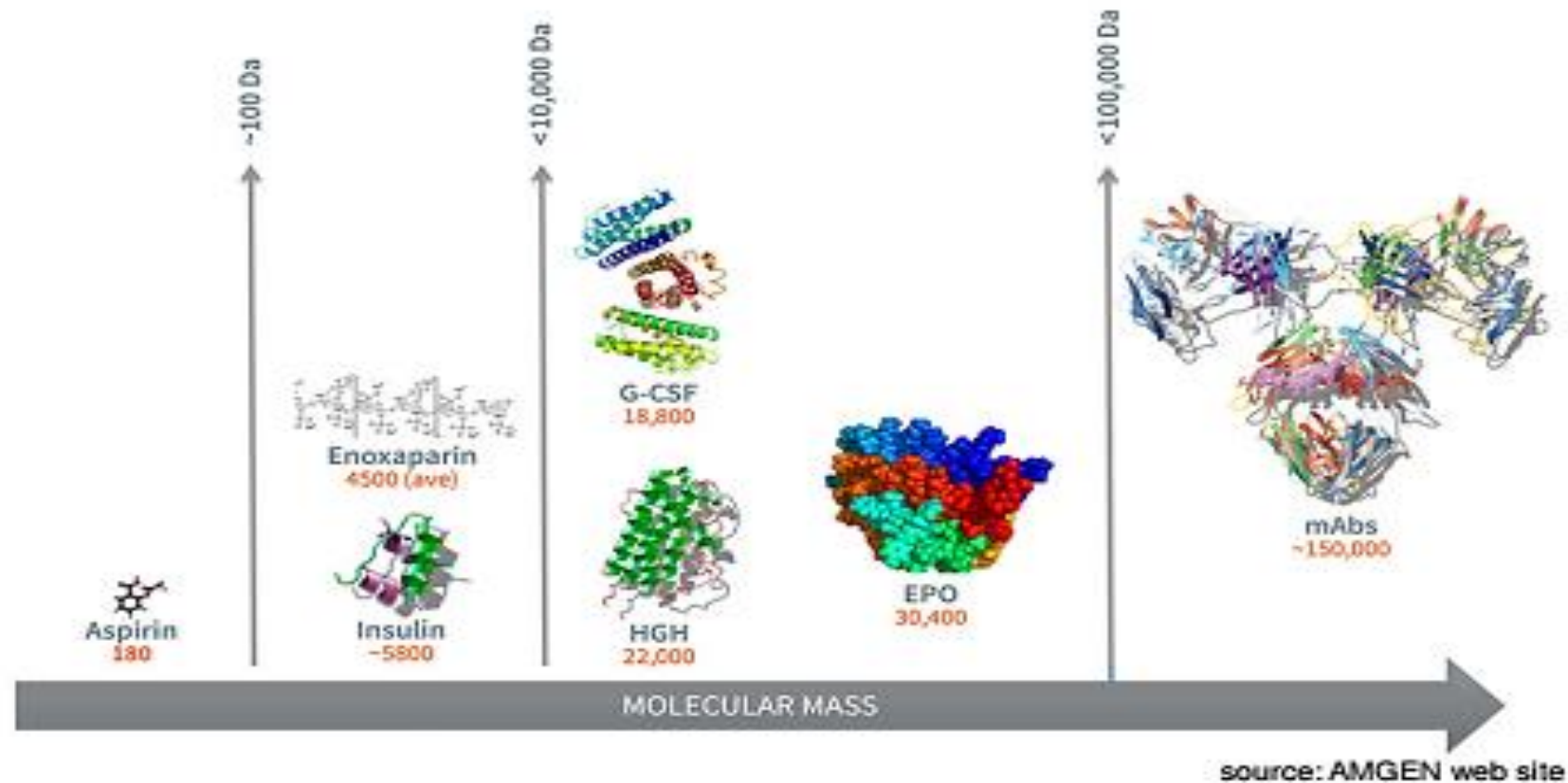
- Predstavljaju biološki aktivne supstance.
- Katabolišu se, nemaju farmakokinetijske interakcije i parenteralno se primjenjuju.
- Odnos doze – terapijskog odgovora je nelinearan.
- Značajna razlika bioloških i hemijskih lijekova (slika u nastavku).

		Biološki lekovi	Hemijski lekovi
Osobine	Veličina	Veliki	Mali
	Struktura	Kompleksna	Jednostavna
	Stabilnost	Kompleksna degradacija	Stabilni
	Varijabilnost	Heterogeni proizvodi	Jedna definisana struktura
Proizvodnja		Jedinstvena banka živih ćelija; Nije verovatno da se dobiju iste kopije	Predvidiva hemijska reakcija; Može se postići identična kopija
Karakterizacija		Mnogi proizvodi su dobro karakterisani; Korelacija strukture i funkcije nije uvek jasna	Puna karakterizacija
Stabilnost		Osetljivi na uslove čuvanja i rukovanja	Stabilniji
Imunogenost		Viši potencijal	Niži potencijal



Kompleksnost molekula hemijskog i biološkog lijeka

Comparison of Molecular Mass of Small-Molecule (Chemical) Drugs Versus Large Biologics⁷⁻¹³



Proizvodnja biološkog lijeka

- Biotehnologija za proizvodnju bioloških lijekova koristi žive organizme (životinjske ćelije, biljne ćelije, viruse, bakterije, gljivice) i savremenu tehnologiju. Mnogi, no ipak ne svi biološki lijekovi, proizvedeni su upotrebom genetski modifikovanih organizama.
- Svaki proizvođač razvija vlastite procese (originalni/referentni lijekovi) proizvodnje.
- Proizvodnja uključuje i postupke poput pročišćavanja i fermentacije. Proizvodnja bioloških lijekova vrlo je složen i osjetljiv postupak. Bitno je precizno kontrolisati proizvodnju, jer se na taj način dobiju dosljedni rezultati, garantuje sigurnost i djelotvornost krajnjeg biološkog proizvoda.

Pojednostavljen prikaz dizajna i proizvodnje biološkog lijeka

Biotehnološka revolucija

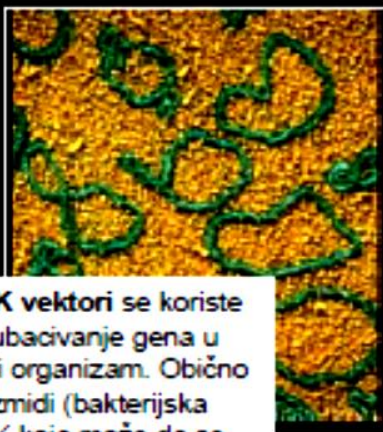
- DNK kodira RNK koji daje protein
 - Unutar ćelije
- Manipulacija DNK; Manipulacija ćelijama;
Dobijanje željenog proteina





Identifikovati i izolovati gen koji će proizvoditi medicinski koristan protein

Ubacivanje gena u DNK vektore

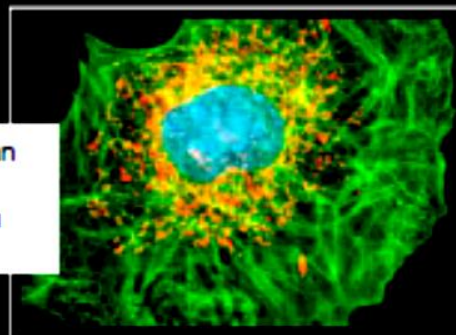


DNK vektori se koriste za ubacivanje gena u novi organizam. Obično plazmidi (bakterijska DNK koja može da se replikuje van hromozoma).

Ćelije ovarijuma kineskog hrčka uvedene su 1960-ih kao idealna ćelijska linija za genetičke studije

Geni ne daju proteine van žive ćelije, zato se gen mora ubaciti u živu ćeliju (ćelija domaćina)

Transfer u ćeliju domaćina
Ekspresija
Screening/Selekcija



Biološki lekovi Finalni proteina mora da ima preciznu sekvencu aminokiselina, sa odgovarajućim trodimenzionalnim oblikom



Ekstrakcija/
Prečišćavanje/
Razblaživanje

Validacija procesa u cilju uklanjanja virusa, DNK i toksina iz proteinskog proizvoda.



Fermentacija je gajenje ćelija domaćina u velikim količinama, tako da gen u njima može da produkuje željeni protein u velikim količinama.



Fermentacione jedinice. Ćelije domaćina se uzgajaju u bioreaktorima napunjenim medijumom koji obezbeđuje rast

Biofarmaceutici: savremeni ekspresioni sistemi

58 novih biofarmaceutskih proizvoda odobrenih u periodu 2006-2010

32 – Ovarijalne ćelije kineskog hrčka

17 – *E.coli*

4 - *S. cerevisiae*

2 - Transgene životinje

2 - Ćelije insekata

1 - *Pichia pastoris*

Walsh, G [2010] Nature Biotechnology 28: 917-924

Biološki lijekovi (5)

- Zbog sastava i veličine molekule, imaju potencijal da ih ljudsko tijelo prepozna kao “napadača” te mogu potaknuti različite neželjene imunološke reakcije, dok su hemijski lijekovi uglavnom premaleni da bi ih imunološki sistem prepoznao.
- Potencijal bioloških lijekova da u tijelu izazovu imunološku reakciju ima svoje prednosti i mane. Npr. vakcine iskorištavaju imunogeni potencijal i izazivaju odgovor imunološkog sistema i „potiču borbu” protiv “napadača”.
- Međutim, imunološki odgovor na neke lijekove smatra se nepoželjnim. Većina imunih odgovora je blaga i nema loše posljedice po pacijenta.
- Ipak, u pojedinim slučajevima, imunološke reakcije koje nisu poželjne mogu biti uzrok teških i vrlo štetnih neželjenih reakcija (vidjeti nastavak).
- Na pojavu neželjenog imunološkog odgovora mogu uticati različiti faktor: stanje organizma pacijenta za vrijeme bolesti, dob, pol, genske osobine pacijenta, faktori povezani s proizvodnjom lijeka, faktori povezani s terapijom kao na primjer popratni lijekovi ili način na koji se lijekovi primjenjuju.

Biološki slični lijekovi – biosimilarari (1)



- su „kopija“ je originalnog biološkog lijeka čiji je patent istekao .
- Nisu generici sa originalnim/referentnim biološkim lijekom. U suštini biosimilarari i njihovi referentni lijekovi imaju istu/vrlo sličnu aktivnu biološku supstancu.
- Za proizvodnju biosimilarara su potrebne opsežnija ispitivanja u odnosu na referentni lijek. Na taj način se osiguravaju slična fizikalna, hemijska, biološka svojstva te djelotvornost i sigurnost lijeka.
- Čitav proces razvoja referentnog lijeka sa naučnog stajališta nije nužno ponavljati i za biosimilare, čak se može smatrati da bi to bilo neetično.
- Iako biosimilarari u osnovi imaju jednak efekat kao i referenti biološki lijekovi, ne mogu se direktno međusobno zamijeniti, kao što je praksa sa originalnim hemijskim lijekovima i genericima (zbog alergijskih reakcija usljed malih razlika u strukturi obe biološke supstance).
- Zamjena je moguća samo u slučajevima koji su medicinski opravdani, uz preporuke ljekara koji će i pratiti zamjenu biološkog lijeka biosimilarom.
- **JEFTINIJI SU OD ORIGINALA.**

Biološki slični lijekovi – biosimilarari (2) – registrovani u EU



Vrsta lijeka	Biološki lijek za koji je odobren biosimilar
Polisaharidi	
Niskomolekularni heparin	➡ Enoxaparin sodium
Proteini	
Faktori rasta	➡ Epoetin ➡ Filgrastim
Hormoni	➡ Follitropin alfa ➡ Inzulin glargin ➡ Inzulin lispro ➡ Somatropin ➡ Teriparatide
Fuzijski proteini	➡ Etanercept
Monoklonska protutijela	➡ Adalimumab ➡ Bevacizumab ➡ Infliximab ➡ Rituximab ➡ Trastuzumab



Primjena bioloških lijekova

- Najnaprednija dostupna terapija za veliki broj oboljenja.
- Revolucionalizovali su liječenje tumora, promijenili tok ili odgodili početak mnogih bolesti, uključujući i rijetke bolesti.
- Biološki lijekovi se primjenjuju za liječenje različitih vrsta tumora, reumatskih bolesti, upalnih bolesti crijeva, dermatoloških bolesti, bolesti centralnog nervnog i kardiovaskularnog sistema, endokrinoloških, hematoloških, oftalmoloških i zaraznih bolesti.



CITOKINI kao biološki lijekovi

- Vežu se za receptore u membrani ili citoplazmi.
- Pokreću signalne puteve i transkripciju određenih gena.
- Citokini - Interleukini imaju pleiotropna dejstva i pokazuju sinergizam sa imunološkim reakcijama u organizmu (aktivacija limfocita/imunog sistema).

INTERFERONI

- Imaju antivirusno, antitumorsko i imunomodulatorno djelovanje.
- Pospješuju ekspresiju tumor antigena, citotoksičnost T i NK limfocita.
- Supkutana primjena.

Indikacije za interferone

- **alfa**
 - **Hepatitis B i C, leukemija vlasastih ćelija, hronična mijeloidna leukemija, multipli mijelom, limfomi nižeg stepena, Kaposi-ev sarkom, melanom**
- **beta**
 - **Multipla skleroza; (ulcerativni kolitis)**
- **gama**
 - **Hronična granulomatozna bolest, hronična mijeloidna leukemija, karcinom renalnih ćelija**



Primjeri primjene citokina u liječenju

- **IL-2 ALDESLEUKIN** kod karcinoma bubrega.
- **Faktori rasta krvne loze**
- Proizvode ih različite ćelije
- Indikacija – smanjenje NRL usljed hemoterapije ili posljedica maligne bolesti.

Primjeri su:

- **ERITROPOETIN i drugi hemaotopoetski faktori rasta**
- *granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF - **filgrastim**
- *granulocyte macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF

VAKCINE kao biološka terapija

- Specifična aktivna imunoterapija – hepatitis B ili HPV vakcina
- **Nespecifična aktivna imunoterapija - BCG vakcina kod Ca. mokracnog mjehura**



Monoklonska antitjela

Monoclonal antibody -**mAb**

- identična antitjela koje stvara ista vrsta imunih ćelija-klonovi /hibridomi (npr. ćelije kineskog hrčka, bakterije)
- Najčešće indikacije su terapija onkoloških bolesti, autoimunih (multipla skleroza, reumatološke bolesti) inflamatorne bolesti crijeva.
- Danas su predstavnici “molekularno-ciljane terapije” ili “biološka terapije”.

Ideja o razvoju biološkog lijeka nije nova.

1908.



Paul Ehrlich

Ideja o
“magičnom metku”

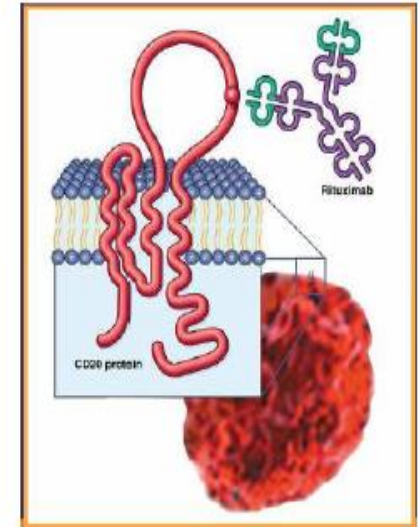
1975.



Cesar Milstein i Georges Kohler

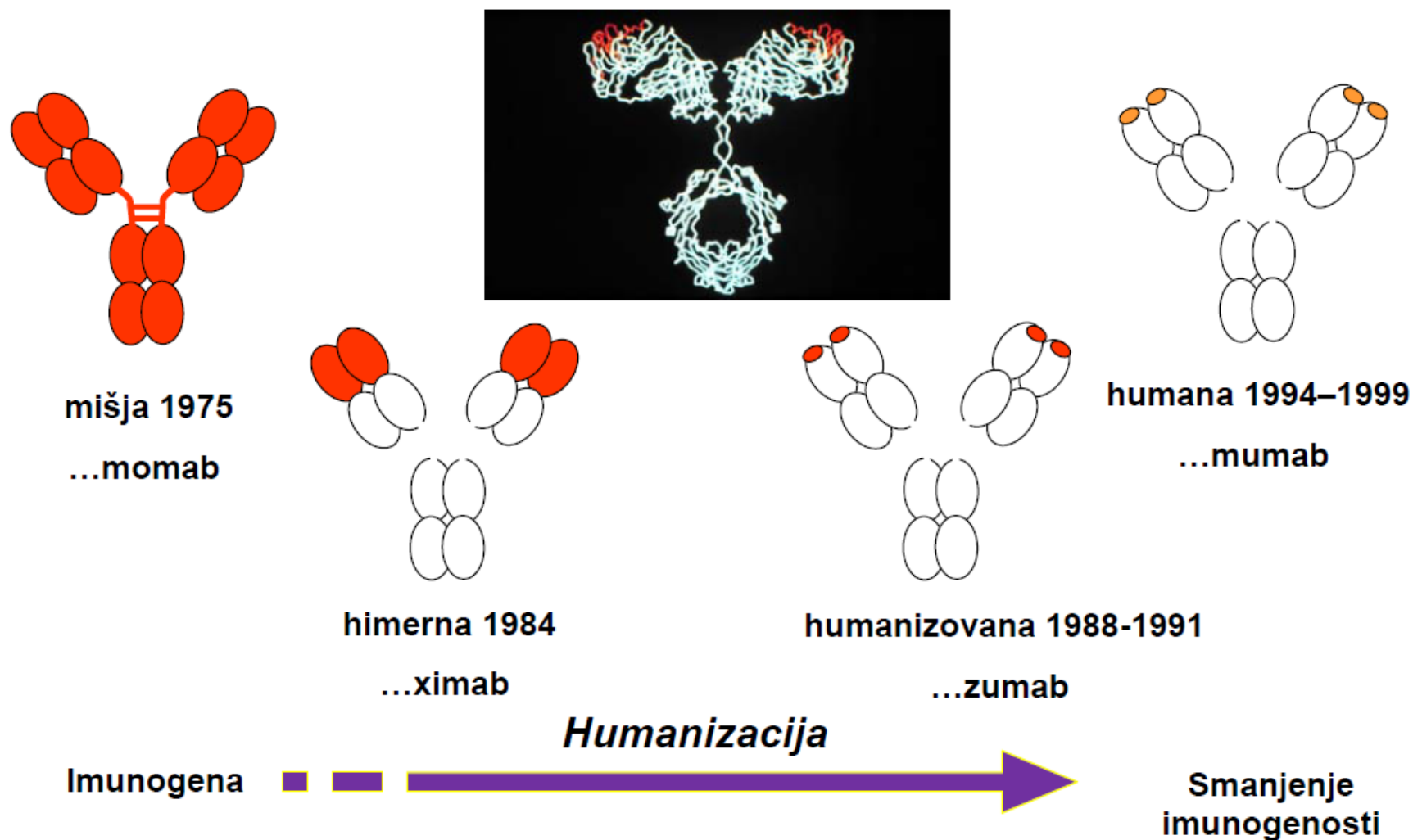
Razvoj tehnike
hibridoma

1997.

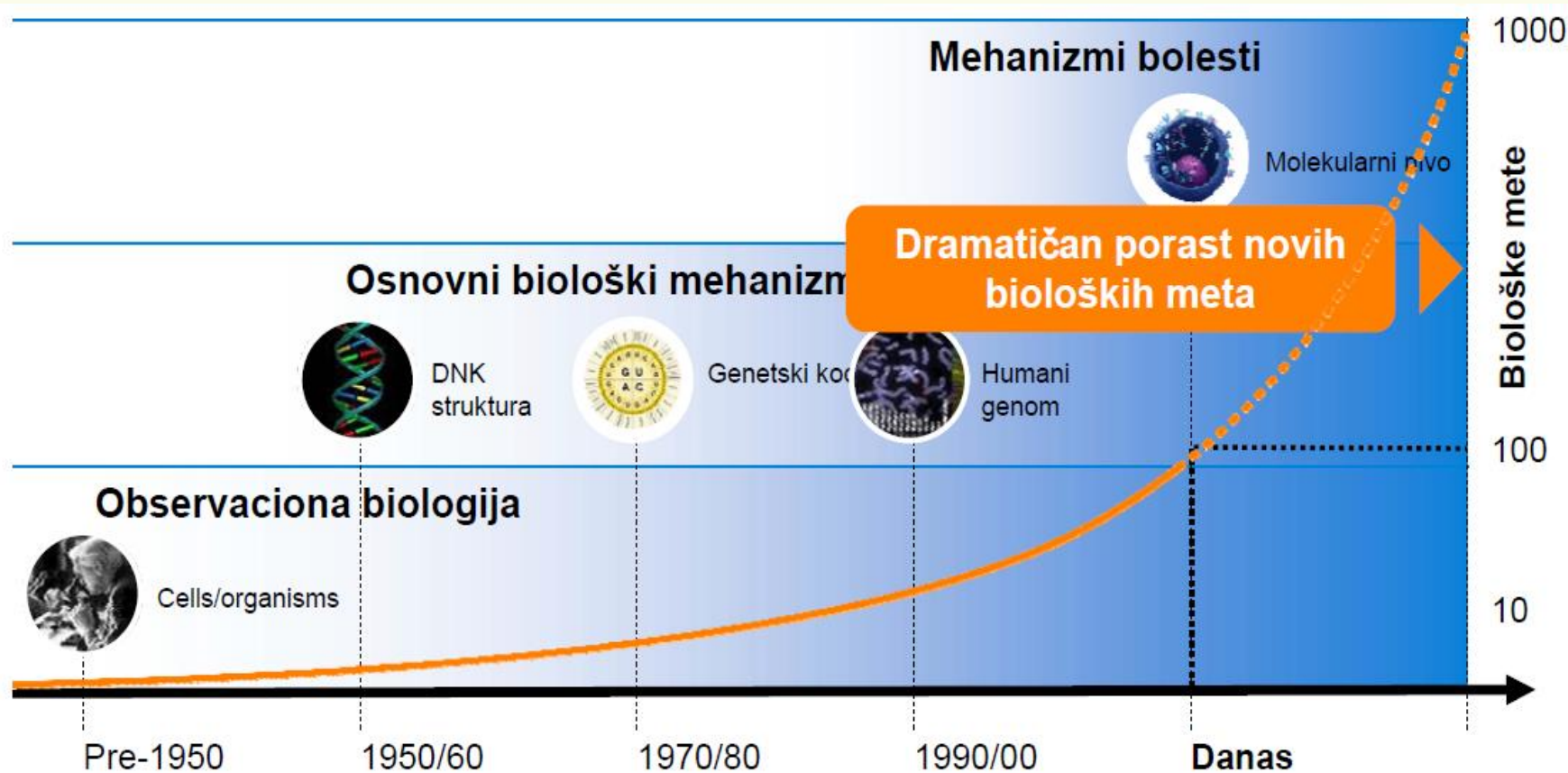


Prvo monoklonsko antitelo
u terapiji

Razvoj monoklonskog antitijela je usmjeren ka smanjenju imunogenosti tzv. humanizacija lijeka.

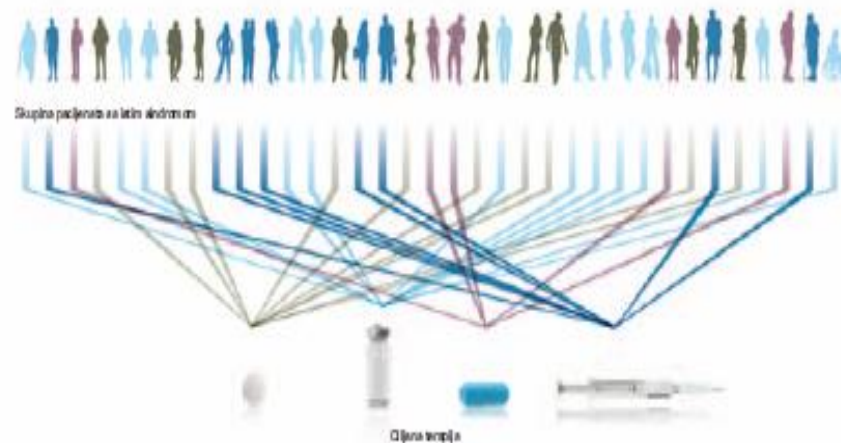
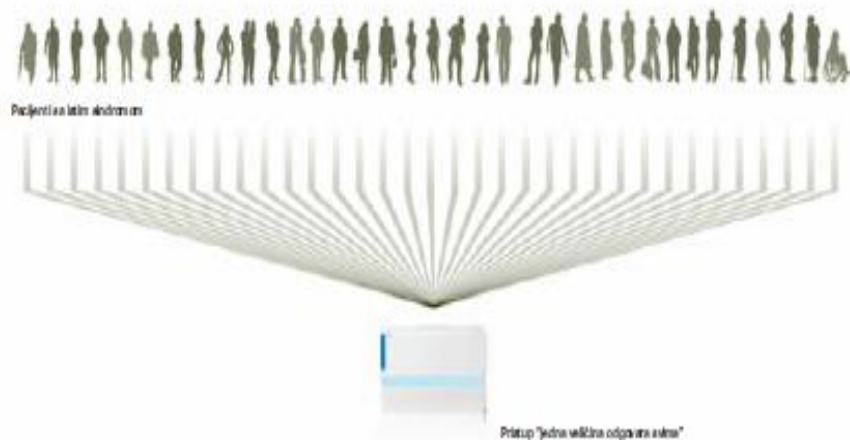


Biološki lijekovi-monoklonska antitjela su osnov za razvoj PERSONALIZOVANE MEDICINE



Standardna terapija znači
isti sindrom, ista terapija.

Personalizirana medicina znači
prava terapija za pravu skupinu
pacijenata u pravo vrijeme.



Mehanizmi i ciljna mjesta djelovanja monoklonskih antitijela (mAb)



- Usmjereni na antigene/ciljna mjesta sa visokom ekspresijom u ciljnim, patološkim ćelijama, uz odsustvo njihove ekspresije na ćelijama vitalnih organa.
- Odsustvo toksičnosti kod eliminacije antigen pozitivnih ćelija.
- Stabilna genetska struktura antigena/ciljnog mjesta na koje djeluje lijek (bez mutacija i varijacija)
- Antigen/mjesto djelovanja lijeka je nepohodan za biološki rast i preživljavanje ciljane ćelije.
- Ne dolazi do modifikacije antigena/ciljnog mjesta nakon vezivanja mAb.

Prva monoklonska antitijela koja su registrovana u Bosni i Hercegovini

- **rituksiMab** – usmjeren protiv CD20+ B limfocita. Indikovani u reumatološkim i hemato-onkološkim bolestima.
- **tocilizuMab** – djeluje na IL -6. Indikovani u reumatološkim bolestima.
- **bevacizuMab** – mjesto djelovanja VEGF- brojne onkološke indikacije.
- **trastuzuMab**- mjesto djelovanja HER2 receptor na ćelijama karcinoma dojke i želuca.
- **cetuksiMab** – mjesto djelovanja EFGR
- **adalimuMab** – djeluje na TNF α
- Indikovani u hematoonkološkim i autoimunim oboljenjima.
- Danas sve veći broj monoklonskih antitijela u kliničkim ispitivanjima, procesu registracije i kliničkoj primjeni (kardiologija, endokrinologija, dermatologij).
- Mogu se kombinovati sa hemijskim lijekovima (citostatici, NSAIL i svi drugi).

Sigurnost i neželjene reakcije bioloških lijekova (1)

- Neželjene reakcije izazvane biološkim lijekovima uglavnom su povezane s ciljem djelovanja i popratnim biološkim posljedicama.
- Posebna klasifikacija neželjenih reakcija je predložena zbog tih razlika sa hemijskim lijekovima.
- Opisano je pet vrsta neželjenih reakcija koje se označavaju grčkim slovima (α , β , γ , δ , ϵ), kako bi ih se lakše razlikovalo od onih nastalih djelovanjem hemijskih lijekova (A, B, C, D, E).



Sigurnost i neželjene reakcije bioloških lijekova (2)

Tipovi neželjenih reakcija

α	Reakcije povezane s citokinima i sindrom oslobađanja citokina
β	Reakcije koje uključuju neposredne i odgođene reakcije preosjetljivosti
γ	Reakcije povezane sa sindromom imuno disbalansa
δ	Križne reakcije koje su povezane s ekspresijom identičnog antigena na različitim tkivima
ε	Reakcije nisu imunološke nuspojave

Sigurnost i neželjene reakcije bioloških lijekova (3)

Tipovi neželjenih reakcija

Reakcija tipa α usljed citokinske bure; Sweet sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatitoza), posljedica primjene filgrastima



Reakcija tipa β ; Kožni vaskulitis koji se pojavio tokom liječenja Chronove bolesti adalimumabom



Sigurnost i neželjene reakcije bioloških lijekova (4)

Tipovi neželjenih reakcija

Reakcija tipa γ ; Psorijatična lezija koja se pojavila pri primjeni infliximaba, inhibitora $\text{TNF-}\alpha$



Reakcija tipa δ ; Akneiformni osip koji se pojavio tokom liječenja kolorektalnog karcinoma EGFR inhibitorom



Sigurnost i neželjene reakcije bioloških lijekova (5)

- Biološki lijekovi imaju selektivnu toksičnost vs. citostatsku terapiju, odnosno, ne izazivaju - opadanje kose, mučnine i povraćanja.
- **Relativno česte neželjene reakcije**
povišeni krvni pritisak, osip, odnosno reakcije nalik alergijama, glavobolja, proteini u mokraći, dispea, suha koža, febrilnost, slabost.
- **INFUZIJSKE REAKCIJE - česte**
Poslije prve infuzije
- Alergija, angioedem, bronhospazam
- **Najteže neželjene reakcije**
- Kardiovaskularna toksičnost
- Ozbiljne infekcije (virusne infekcije, TBC, hepatits, mikoze)
- Krvarenje

Rizik od kod stomatoloških intervencija

- Postoji rizik od nastanka infekcije, kod pacijenata koji dobijaju biološku terapiju, nakon stomatoloških intervencija.
- Pacijenti koji primaju biološku terapiju, a zahtijevaju stomatološku hiruršku intervenciju raditi uobičajene laboratorijske nalaze:
- Primjena antibiotska profilakse kod pacijenata na biološkoj terapiji - nema jasnih preporuka
- Krvna slika, PV i INR ukoliko intervencija uključuje krvarenje, biohemijski nalazi.
- Danas postoje istraživnja terapijskog potencijala mAB u oblasti autoimunih bolesti i povezanosti paradontopatije (Porphyromonas gingivalis i RA)
- Razmotriti prekid biološke terapije prije (ekstrakcije ili operacije) 4-5 t/2 lijeka – nema konsenzusa, jer se biološka terapija najčešće daje periodično.



Lijekovi koji produžavaju QT interval

Sindrom produženog QT intervala



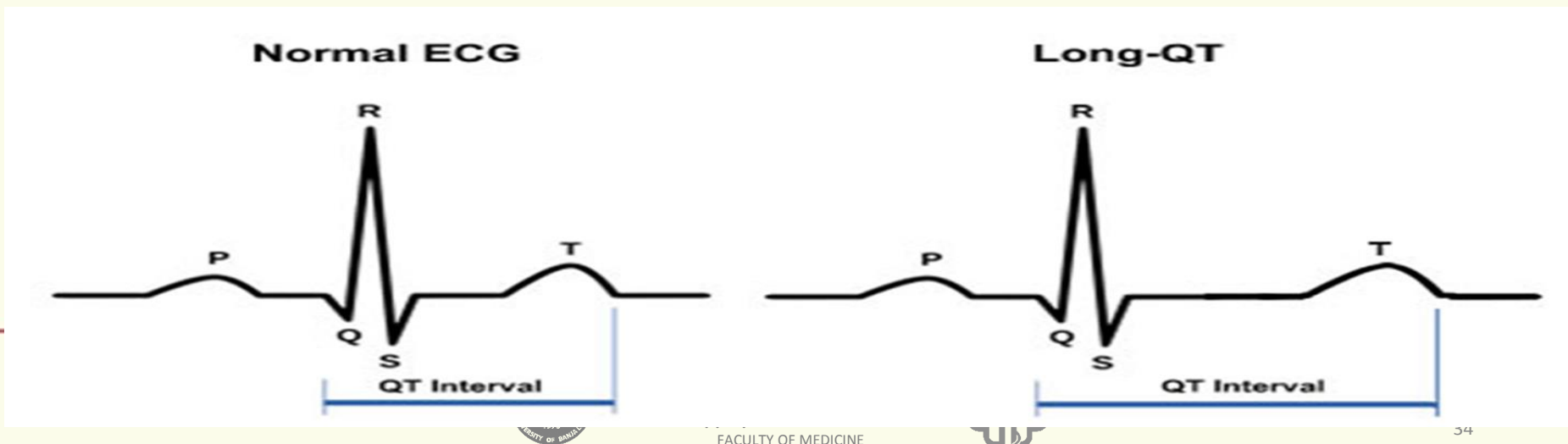
Normal



Long QT syndrome

LQT – (long QT) znači produžen QT interval (1)

- QT interval – cijeli srčani ciklus (sistola i diastola), predstavlja elektrokardiografski prikaz ventrikularne depolarizacije i repolarizacije. Produžavanje QT intervala stvara rizik nastanka opasnih aritmija – ventrikularna tahikardija i/ili fibrilacija.
- Najtačnije se mjeri na u odvodima II, V5 ili V6 (najbolja vidljivost T talasa), tokom 3-5 srčanih ciklusa.
- Normalna dužina QT intervala je 360-390 ms kod muškaraca, a kod žena 370-400 ms (prosječno).



LQT (2)

- QT interval trebao bi biti prilagođen frekvenciji pulsa 60/min da bi se dobio korigovani QT interval (QTc).
- Postoje različite jednačine koje prilagođavaju QT interval puls (formula po Bazettu, po Fredericiji, Hodgesu, Framinghamska formula) - Tabela.
- Najčešće upotrebljavana je formula po Bazettu ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$) koja pruža
- korigovane ispravke za srčane frekvencije između 60 i 100 otkucaja u minuti.
- Za srčane frekvencije izvan 60-100 otkucaja u minuti prikladnija je formula po Fredericiji ($QT_c = QT / (RR)^{1/3}$).
- **Prosječan QTc do 440 ms.**

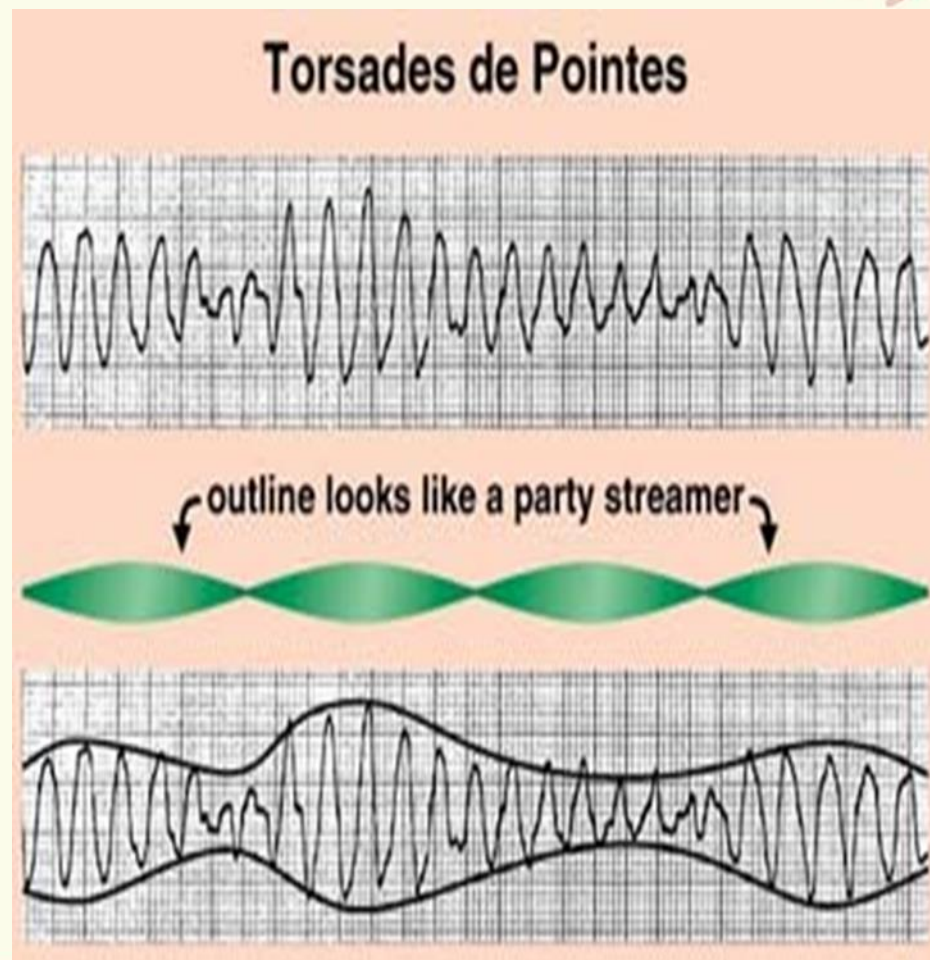
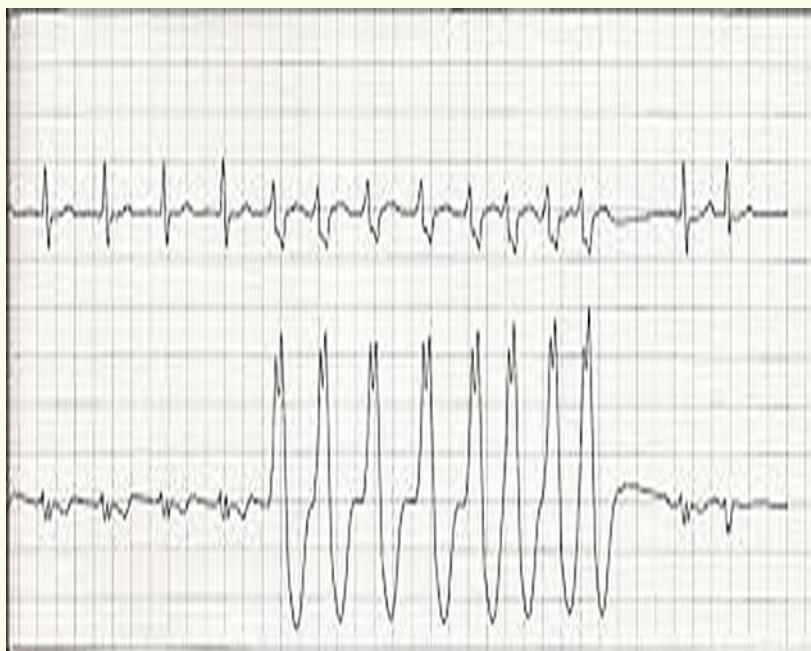
Bazettova formula	$QT_c = QT / \sqrt{RR}$
Fredericijina formula	$QT_c = QT / RR^{1/3}$
Framinghamska formula	$QT_c = QT + 0.154 (1 - RR)$
Hodgesova formula	$QT_c = QT + 1.75 (\text{srčana frekvencija} - 60)$

LQT (3)

- QT interval je produžen ako je **≥ 440 ms kod muškaraca ili ≥ 460 ms kod žena.**
- Ćelijski mehanizam LQT intervala uključuje inhibiciju brze komponente jonskih K kanala što za posljedicu ima produženje trajanja akcionog potencijala ventrikula te pojačan ulazak Na ili smanjen izlazak K jona. Višak pozitivno nabijenih jona dovodi do produžene repolarizacije, a time i do LQT intervala.
- Uzroci nastanka LQT intervala mogu biti primarni ili sekundarni.
- **Primarni (kongenitalno) LQT interval** – mutacije K kanala, polimorfizam CYP2D6
- **Sekundarni uzroci LQT (stečen)** uzrokovan elektrolitnim disbalansom, ishemijska bolest srca, aritmije, srčana insuficijencija (redukovani kapacitet za repolarizaciju), hipotermija, povišen intrakranijalni pritisak, **LIJEKOVI i kombinacije lijekova.** Manifestacije sekundarnog LQT nastaju usljed multifaktorijalnog djelovanja, često udruženo i sa genetskim polimorfizmom.
- **U razvoju novog lijeka (pretkliničko i kliničko ispitivanje) danas je obaveza ispitivanja proaritmiskog djelovanja lijeka, bez obzira na njegovu terapijsku namjenu.**

LQT predisponira nastanak ventrikularnih aritmija

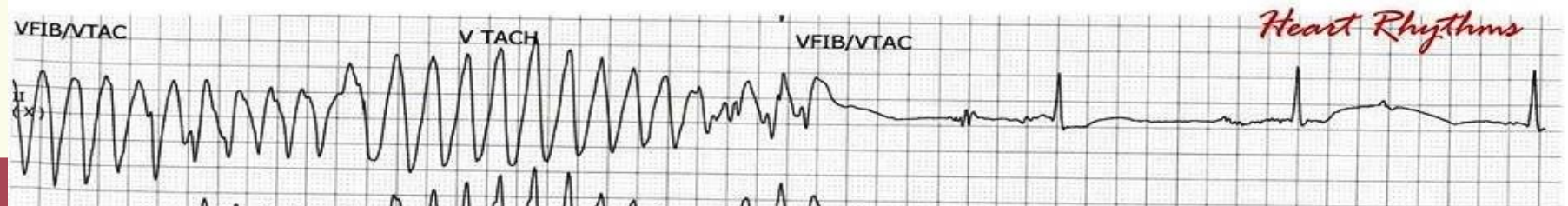
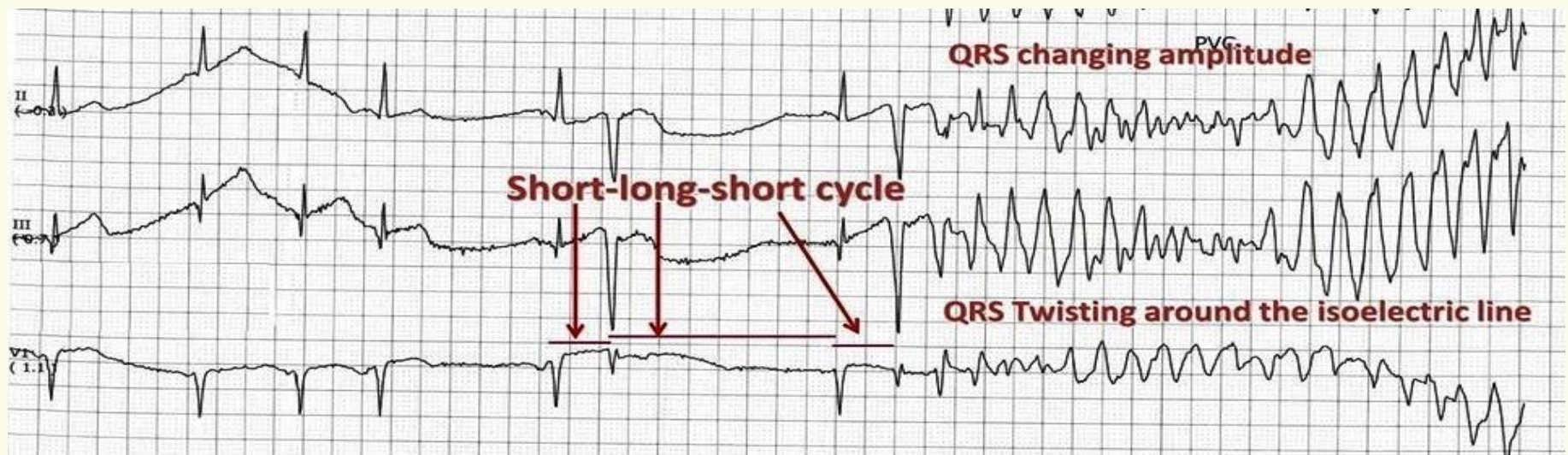
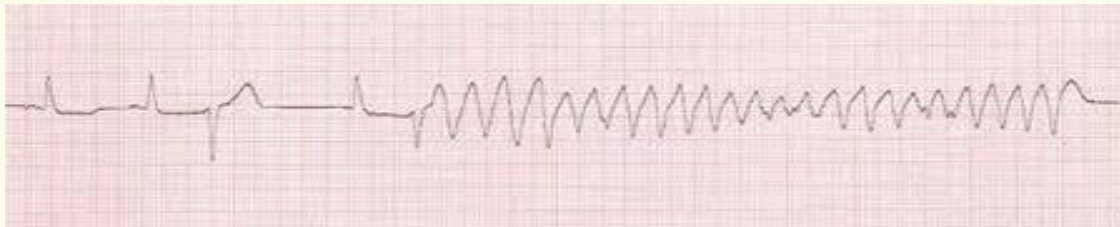
Najteže su *Torsade de Pointes* (TdP, skraćeno torzade)



Torsade de Pointes (TdP)

- *Torsade de pointes* (TdP) je rijetka je aritmija, polimorfni oblik ventrikularne tahikardije, karakterisan postepenom promjenom amplitude i “obrtnjem” QRS kompleksa oko izoelektrične ose na EKG-u.
- Okidač za TdP je preuranjena ventrikularna kontrakcija (PVC) do koje dolazi za vrijeme repolarizacije, a poznata je i kao **R-na-T fenomen**. Zabilježen je karakteristični obrazac prije samog početka aritmije. Nakon ektopičnog ventrikularnog udarca slijedi **kompensatorna pauza** praćena **drugom kontrakcijom koja se bilježi kao sinus ritam**. U toj se **kontrakciji nalazi najčešće LQT interval** i moguće izraženi U-val. Tada dolazi do **ventrikulske ekstrasistole (VES) koja je okidač TdP**.
- Ne postoji prag dužine QT kod kojeg će se pojaviti TdP. Kod QT intervala ≥ 500 ms rizik za pojavu TdP je 2-3 puta veći, a svako povećanje za 10 ms povećava taj rizik 5-7%.
- Nastanak TdP je multifaktorski: uključuje rizične faktore kao i gensku predisponiranost.
- Rizični faktori su: kongenitalni LQT, QT ≥ 500 ms, genski polimorfizmi jonskih kanala, bradikardija, kongestivna insuficijencija srca, infarkt miokarda, ženski pol, stariji od 65 godina, hronična insuficijencija bubrega ili jetre, abnormalnosti elektrolita (hipokalijemija, hipokalcemija, hipomagnezijemija), terapija diureticima.
- Uz karakteristične znakove na EKG-u (obrnuti QRS kompleks, LQT interval, PVC, VES), tahikardiju i hipotenziju osoba može osjetiti bol u grudima, palpitacije, vrtoglavicu, nedostatak zraka.
- Opasnost TdP- što može dovesti do maligne ventrikularne fibrilacije i do iznenadne srčane smrti.

TdP – EKG primjeri



Konigentalni (primarni) LQT

- **Najčešće mutacije su označene** LQT1, LQT2 i LQT3, nastaju usljed mutacije gena koji kodiraju K kanale, ali i citohrome odgovorne za metabolizam lijekova. Mutacija K kanala onemogućuje prolazak K jona, oni nakupljaju u ćeliji i dovode do produženja ventrikularne repolarizacije i QT intervala
- Mutacije dovode do abnormalnosti u EKG, a **klinički do pojave sindroma LQT (LQTS) u vidu sinkopa, ali i pojava aritmija u vidu palpitacija, napada koji liče na epileptički, srčanog zastoja i iznenadne smrti, naročito u djetinjstvu i ranoj odrasloj dobi. Simptome mogu biti pokrenute različitim faktorima (skok u hladnu vodu, emotivne reakcije, dubok san).** Neke mutacije mogu biti udružene u sindrome (npr. gluhoća i LQT).
- LQT1 je najčešća. Kod nje su KVS simptomi su indukovani intenzivnom fizičkom aktivnošću, emotivni stres, izlaganje hladnoći (npr., skok u hladnu vodu), zvukovi. LQT2 je češći kod mladih osoba. Kod LQT3 se KVS javljaju tokom odmora i dubokog sna ili noćnih mora.
- **Polimorfizam CYP2D6 (spori metabolizatori) imaju sporiji metabolizam lijekova koji se metabolišu preko ovog citohroma,** te imaju veći rizik LQT i TdP ako uzimaju lijekove koji uzrokuju LQT.
- Osobe s kongenitalnim LQT ne bi se smjele baviti takmičarskim sportovima, nego umjerenom fizičkom aktivnosti. **Također, moraju izbjegavati lijekove koji indukuju LQT (nastavak), uzimanje alkohola.** Preporuka je genetski screening bližih srodnika.

Lijekovi koji indukuju LQT (sekundarni uzrok)



Mehanizam indukcije LQT:

- lijekovi mijenjaju aktivnost K kanala u miokardu i produžavaju repolarizaciju
- djeluje aditivno sa drugim faktorima rizika ili
- provocirajući faktor na postojeću gensku mutaciju
- **Uzimanje samog lijeka najčešće nije jedini uzrok nastanka LQT intervala, već je kod tih pacijenata prisutan jedan ili više faktora rizika navedenih u Tabeli.**

Najčešći faktori rizika za lijekovima izazvani LQT su:

- ženski pol (anrogeni povećavaju broj K kanala i sprečavaju značajnije promjene repolarizacije)
- hipo-K i hipo-Mg (usljed insuficijencije bubrega ili jetre, primjena diuretika)
- bradikardija i/ili srčana insuficijencija
- štetne kombinacije posljedice interakcija lijekova
- životna dob (stariji od 65 godina)
- drugi komorbiditet, hospitalizacija
- genetska predispozicija (asimptomatski kongenitalni LQT, rana srčana smrt u porodici).

Faktori (čimbenici) rizika za nastanak LQT intervala

NEMODIFICIRAJUĆI ČIMBENICI RIZIKA	MODIFICIRAJUĆI ČIMBENICI RIZIKA
Ženski spol	Hipokalijemija, hipomagnezijemija
Dob (stariji od 65 godina)	Apsolutna ili relativna bradikardija (uključujući i nedavnu konverziju atrijske fibrilacije)
Genetska predispozicija <ul style="list-style-type: none"> Kongenitalno produljeni QT interval Obiteljska anamneza iznenadne srčane smrti Prethodno zabilježena prolongacija QT intervala izazvana lijekovima 	Interakcije između lijekova <ul style="list-style-type: none"> Uzimanje >1 lijeka koji imaju sklonost produljenju QT intervala Uzimanje lijeka koji inhibiraju metabolizam lijekova koji imaju sklonost produljenju QT intervala Uzimanje lijekova koji dovode do elektrolitskog disbalansa ili do disfunkcije bubrega i/ili jetre
Strukturna bolest srca/disfunkcija lijevog ventrikula	Pothranjenost/pretilost
Smanjena eliminacija lijeka zbog patologije bubrega i/ili jetre	Visoke koncentracije lijeka zbog predoziranja ili zbog brze intravenske primjene

Postoje klinička stanja i oboljenja koja mogu predisponirati razvoj LQTS i TdP:

- Autonomni nervni sistem (feohromocitom, celijakija)
- Kardiovaskularne bolesti (bradikardija, AV blokovi, Takosubo kardiomiopatija-povezana sa stresom i infarkt miokarda)
- Elektrolitske abnormalnosti: hipokalijemija ($<3,5$ mmol/l), hipomagnezijemija ($<1,7$ mg/dl), hipokalcijemija ($<8,5$ mg/dl)
- Transfuzija pune krvi
- Endokrine bolesti: hipotireoidizam i hiperparatireoidizam
- Faktori okoline: hipotermija i visoke koncentracije ugljen-monoksida



Lista lijekova koji izazivaju LQT

Danas su dostupne liste lijekova i interakcija lijekova koje izazivaju LQT

<https://www.crediblemeds.org>

<https://www.qtsyndrome.ch>

<https://www.qtdrugs.org>

Lijekovi koji najčešće izazivaju LQT

- Antiaritmici Ia i Ic, III (hlorokin, sotalol). Amiodaron – vrlo rijetko.
- Triciklični atidepresivi (amitriptilin, imipramin)
- Hinoloni (neki npr. ciprofloksacin)
- H1 antihistaminici (terfenadin, astemizol)
- Antipsihotici: hlupro-, levopromazin, haloperidol
- Prokinetik cisaprid – rijetko u primjeni danas.
- Makrolidi: eritromicin, klaritromicin, azitromicin
- SSRI antidepresivi
- Antimikotici: derivati azola - flukonazol
- Neki opšti anestetici npr. sevofluran
- Opijati: metadon, tramadol, butorfanol
- Inhibitori protonske pumpe (omeprazol)
- Antimetici: ondasetron
- Antimalarici (artemisinin)
- Arsen – trioksid
- Inhibitori kinaza zavisinih od citokina – lijekovi u onkologiji

Primjeri interakcija lijekova koje mogu izazvati LQT

Mehanizmi su različiti: preko istovremenog djelovanja na jonske kanale u kardiomiocitima, inhibicijom CYP450 koja dovodi porast koncentracije drugih lijekova, promjene elektrolitskog statusa, sinergističko djelovanje dva proparitmisjka lijeka, prisustva faktora rizika i komorbiditeta itd (vidjeti primjer u nastavku).

amiodaron i hinoloni

karbamazepin i makrolidi

digoksin i makrolidi

statini i amiodaron

klopidrogel i omeprazol

Propisivanje lijekova koji najčešće izazivaju LQT



- Kod propisivanja lijekova, koji kao neželjenu reakciju imaju LQT intervala, potrebno je procijeniti odnos između koristi i štetnosti tog lijeka.
- Potencijalne koristi lijeka moraju biti klinički važne, a rizik od razvoja neželjenih reakcijamora biti sveden na minimalan nivo.
- Potrebno je provesti EKG dijagnostiku kod pacijenata s visokim rizikom i kod pacijenata kojima je propisano više od jednog lijeka koji djeluju na QT interval.
- Pacijentima treba savjetovati izbjegavanje uzimanj soka od grejpa i drugih lijekova koje mogu djelovati na QT interval.
- Dakle izbjegava se propisivanje lijekova koji inhibišu citohrom P450 kao što su derivati azola (antimikotici) i makrolidi.
- Potrebno je pojačano praćenje i onih pacijenata koji su na terapiji diureticima (zbog hipokalijemije) i analizu drugih mogućih interakcija lijekova.

Dijagnoza i praćenje pacijenata koji su na terapiji lijekovima koji produžavaju QT interval

Sa velikom vjerovatnoćom se može postaviti ako postoji:

- EKG nalaz LQT ili *torsade de pointes* (TdP). LQT može biti okidač ventrikularne tahikardije ili fibrilacije.
- Sinkope, palpitacije, naprasna srčana smrt.
- Za procjenu rizika nastanka TdP koristi se **Tisdaleova tabela procjene rizika** (sljedeći slajd), gdje je maksimalni rezultat 21 svrstava osobe u grupe sa niskim, umjerenim ili visokim rizikom nastanka TdP.
- Boduje se dob (stariji od 68 godina su pod većim rizikom), pol (ženski), diuretici Henleove petlje u stalnoj terapiji, $K < 3,5 \text{ mmol/l}$, $QT \geq 450 \text{ ms}$, infarkt miokarda, uzimanje dva ili više lijeka koji produžuju QT interval, insuficijencija srca.

Tisdaleova tablica za procjenu rizika nastanka *torsade de pointes* (TdP)



RIZIČNI FAKTOR	BODOVI	UKUPNI RIZIK ZA RAZVOJ TdP	
		KATEGORIJA RIZIKA	ZBROJ BODOVA
≥68 godina	1	NIZAK	<7
Ženski spol	1		
Diuretici Henleove petlje	1		
Serumski kalij <3,5 mmol/l	2		
Zabilježeni QT interval >450 ms	2	UMJEREN	7-10
Akutni infarkt miokarda	2		
≥2 lijeka koji produljuju QT interval	3		
Sepsa	3	VISOK	>11
Zatajenje srca	3		
1 lijek koji produljuje QT interval	3		
Maksimalan zbroj bodova	21		

U kliničkom radu je neophodno imati na umu mogućnost proaritmiskog djelovanja novih i dobro poznatih lijekova.



PRIKAZ SLUČAJA

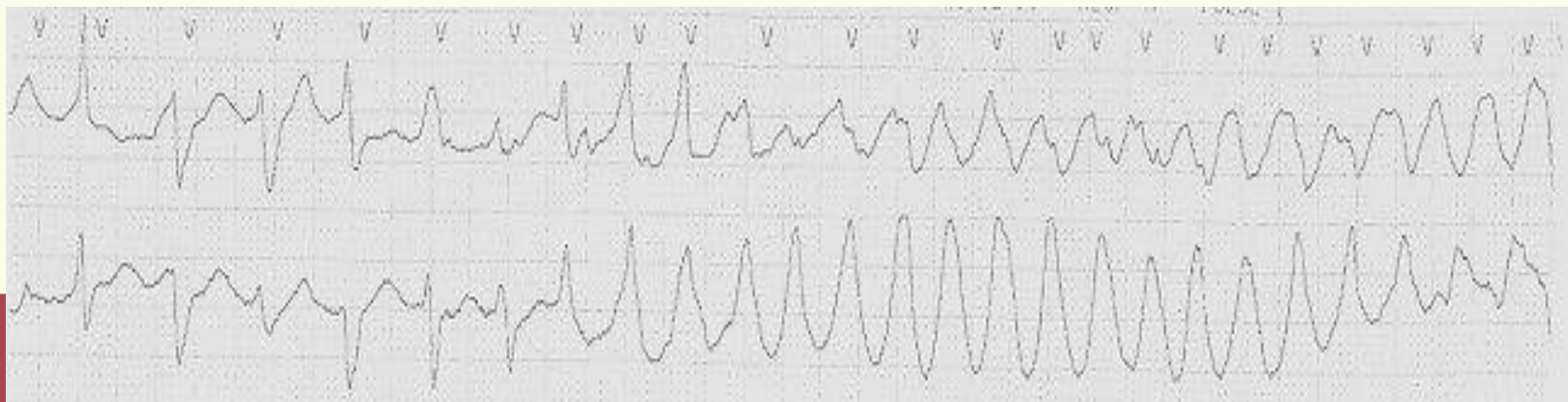
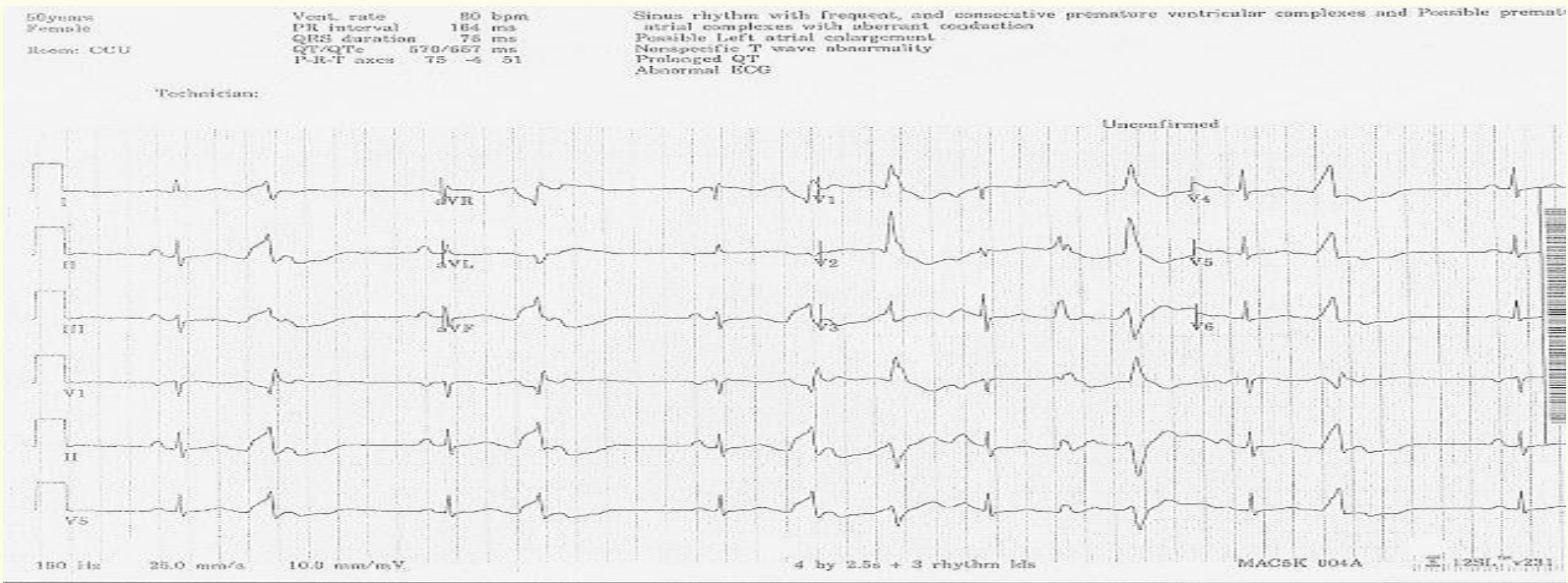
Produžen QTc interval izazvan amitriptilinom

APSTRAKT

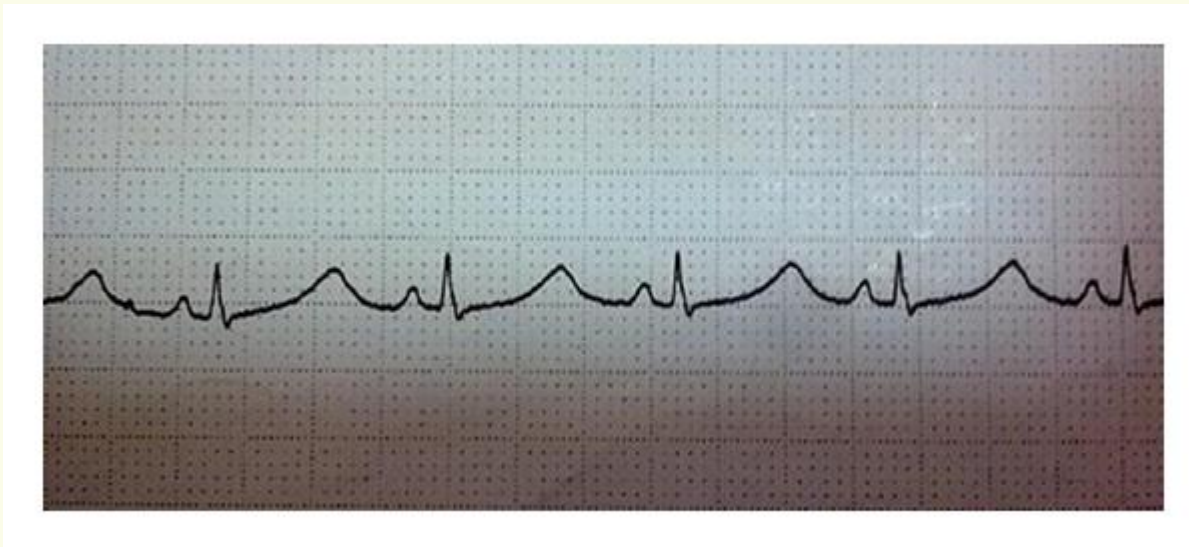
Prikazan je slučaj 65-godišnje bolesnice kod koje je ustanovljena povezanost primjene amitriptilina i pojave palpitacije i prolongacije QT intervala, četiri mjeseca od početka terapije. Elektrokardiogram je pokazao produženje QTc od 505 milisekundi (ms). Amitriptilin je primjenjen radi liječenja umjerene depresivne epizode, istovremeno sa dugotrajnom primjenom enalapirila u liječenju hipertenzije. Nakon prekida primjene amitriptilina došlo je do povlačenja simptoma i normalizacije QTc na 420 ms.

Metadon indukovani LQR i TdP – kod HIV pozitivne pacijentkinje na terapiji odvikavanja opijadne ovisnosti. Liječena antiviralnom terapijom (HAART) i metadonom.

Klinička slika: sinkope, palpitacije. EKG –polimorfne VES, QTc 670 ms, TdP.

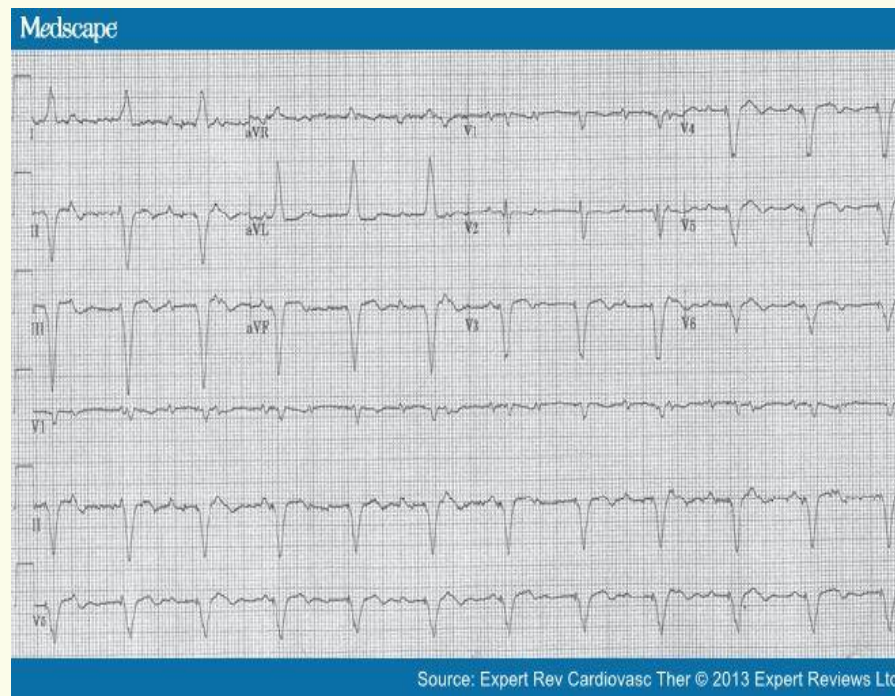


Klaritromicin indukovao LQT- kod djeteta od 6 godina, lijek korišten u liječenju atipične pneumonije. Klinička slika LQT: sinkope. EKG – LQT – cQT 600 ms. Analizom gena dokazana mutacija na K kanalima u kardiomiocitima – rizik razvoja LQT i TdP, indukovano primjenom klaritromicina.

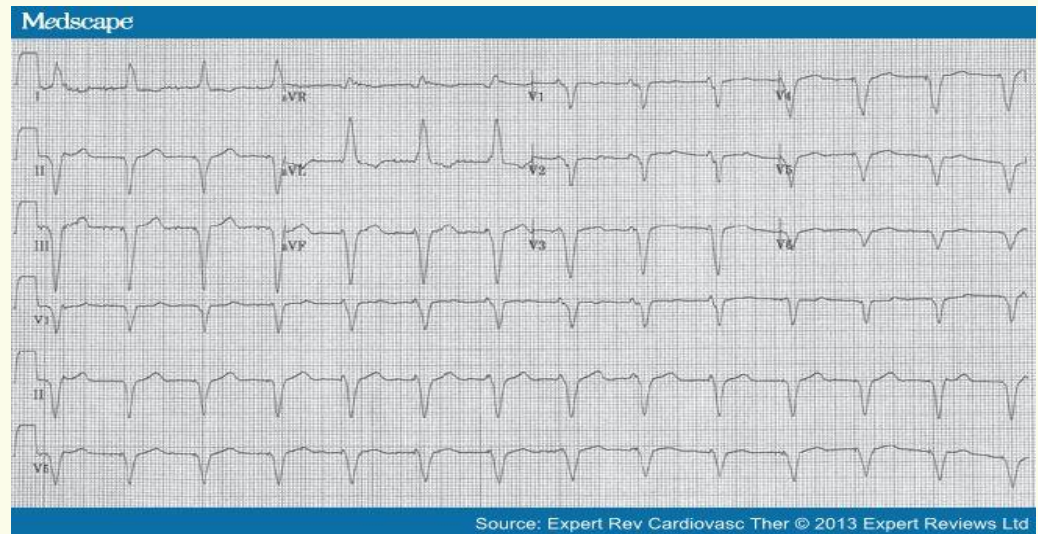
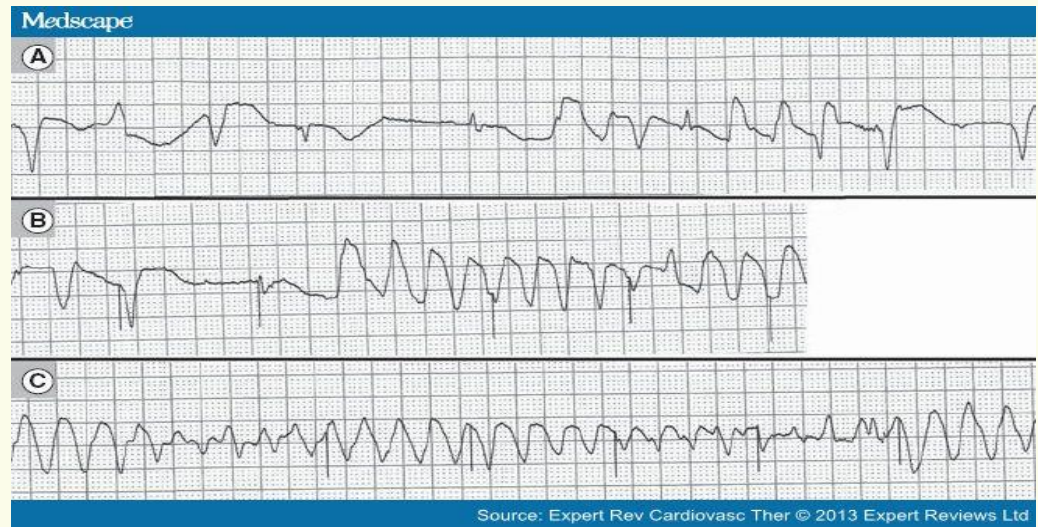


LQT i razvoj TdP – posljedica multifaktorijalnog djelovanja različitih faktora rizika u nastanku aritmije.

- **Pacijentkinja, 73 godine** hospitalizovana usljed **ponavljajućih sinkopa, palpitacija, padova i slabosti.**
- Prethodnih 7 dana hospitalizovana usljed lobarne pneumonije liječene parenteralnim cefriaksonom (2g/24g i **klaritromicinom (1g/24h), i vanbolnički klaritromicinom 500 mg 2x/dan.**
- Medicinska istorija: **ishemijska bolest srca, pace-maker (usljed kompletnog AV bloka), intrakoronarni stent desne koronarne arterije, dislipidemija, hipertenzija.**
- Th: metoprolol 50mg/dan, rosuvastatin 40 mg/dan, losartan/HCT 100mg/25 mg/dan, klopidoarel 75 mg/dan.
- Laboratorija: **GFR je 20, K 3.4 mmol/l i Mg 0.49 mmol/l,** leukocitoza.
- **EKG – ritam pace-maker od 60 do 130/min, QTc je 514 ms (Bazzet formula).**



- Nakon 1h od prijema, pacijentkinja je **izgubila svijest, a na EKG je uočena QT 580-620 ms i razvoj TdP.**
- Th: elektrokardioverzija, terapijska hipotermija, amlodipin, heparin. Zamjena klaritromicina sa vankomicinom.
- Korigovani nivoi K i Mg.
- ECHO: EF je 66%, nije potvrđena ishemija miokarda.
- Ugrađen dvokomorski pace-maker. Terapija pri otpustu metoprolol 50 mg. Genetska analiza negativna na kongenitalni LQT. Na otpustu QTc 512 ms (početna vrijednost).
- Preporuka: frekvenciju srca sa *pace-maker* održavati iznad 70/min (bradikardija predisponira LQT)



Liječenje LQT intervala i *torsade de pointes*

- U liječenju LQT intervala ili posljedične aritmije *torsade de pointes* potrebno je ukloniti faktore rizika, npr. prekinuti davanje lijekova koji su mogli uzrokovati nastalo stanje i razmotriti primjenu terapije.
- **Provjeriti i elektrolitni status zbog mogućih abnormalnosti. Npr. korigovati moguću hipokalijemiju (održavati K 4,5 i 5,0 mmol/l)**
- **Nakon korekcije hipoK lijek prvog izbora je intravenski magnezijum sulfat (MgSO_4) u dozi 1-2 g u 50-100 ml 5% glukoze kroz 5-60 min.**

MgSO_4 smanjuje dotok Ca i smanjuje amplitudu rane repolarizacije, a time i ektopične udarce. Srce se tada može konvertovati u normalan sinus ritam, ali bez značajne promjene u dužini QT intervala, jer MgSO_4 nema ulogu u skraćivanju QT intervala.

- Ako se kod hemodinamski nestabilnih pacijenata ili pacijenata s ventrikularnom fibrilacijom razvije *torsade de pointes*, *potrebno je uraditi defibrilaciju i intravenski MgSO_4 2 g kroz 1-2 min.*

Oprez hiperMg – bradikardija, hipotenzija i slabost mišića.

Liječenje LQT intervala i *torsade de pointes*

- Kod srčanih frekvencija većih od 100/min - elektrostimulacija, stalni pacemaker.
- Druga opcija je primjena β -agoniste –izoprotenerola u kontinuiranoj infuziji 2-10 $\mu\text{g}/\text{min}$ (snižava frekvenciju, sprečava nastanak VES, ali može izazvati ishemijski bol). Kontraindikovano kod kongenitalnog LQT.
- Može se pokušati sa primjenom natrijum –bikarbonata ili pokušati sa hemodijalizom (LQT izazvan sotalolom).