

Tab. 1. Nejvíce rizikové léky, které samy o sobě mohou vyvolat arytmiu TdP, podle CredibleMeds (14)

Antiarytmika	amiodaron dronedaron sotalol
Makrolidová ATB	klarithromycin azithromycin roxithromycin
Fluorochinolonová ATB	moxifloxacin ciprofloxacin levofloxacin
Antipsychotika	chlompromazin levomepromazin haloperidol droperidol sulpirid
SSRI	citalopram escitalopram
Ostatní	domperidon ondansetron cilostazol flukonazol vandetanib anagrelid oxid arsenitý sevofluran propofol donepezil methadon pentamidin

neboť tato SSRI (kromě serotonergního působení) jsou silné inhibitory CYP2D6. Inhibice CYP2D6 brzdí metabolizaci tramadolu na jeho účinný metabolit, a tak snižuje jeho analgetické účinky. Pacient pak zvyšuje dávky tramadolu, což ještě více zvyšuje riziko vzniku SSy, neboť ten je způsoben samotným tramadolem a nikoliv jeho analgeticky účinným metabolitem. Kromě toho se plazmatické koncentrace tramadolu zvyšují (viz níže). Podobně zvýšené riziko vzniku SSRI je u pomalých metabolizátorů CYP2D6, kterých je v naší populaci cca 7–10 % (viz výše). Bez provedení genetického testování na genetický polymorfismus CYP2D6 však takového pacienta neodhalíme.

Jak již bylo uvedeno je diagnostika SSy obtížná, neboť neexistuje žádný laboratorní test, který by SSy potvrdil nebo vyloučil. Attar-Herzberg, et al. publikovali sérii sedmi kazuistik pacientů se SSy (10), kdy se na jeho vzniku vždy podílely SSRI nebo venlafaxin. Ani v jednom případě přijímající lékař SSy nerozpoznal, správná diagnóza byla učiněna až následně v průběhu hospitalizace. V současné době se při diagnostice doporučuje užít tzv. Hunterova kritéria, validovaná autory

Obr. 1. Léky, které mohou přispět ke vzniku serotoninového syndromu

<p>Antidepresiva a stabilizátory nálady</p> <p>SSRI: fluoxetin, citopram, paroxetin, setralin, fluvoxamin, escitalopram Inhibitory MAO (např. moklobemid, selegilin)</p> <p>SNRI: např. venlafaxin</p> <p>Tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin)</p> <p>Trazodon (blokádu serotoninových receptorů 2A), mirtazapin, lithium, buspiron, třezalka</p>	<p>Opioidy</p> <p>fentanyl, tramadol, pethidin, dextromethorfan</p>	<p>Antimigrenika</p> <p>triptany (např. sumatriptan), karbamazepin, kyselina valproová</p>
	<p>Antiemetika</p> <p>metoklopramid, ondansetron, dolasetron</p>	<p>Amfetaminové deriváty</p> <p>sibutramin, methamfetamin, „extáze“</p>
	<p>Další látky</p> <p>linezolid, 5-hydroxytryptofan, kokain, vzácně snad i risperidon, olanzapin a klozapin</p>	

Dunkley, et al., 2003 (11). Podle nich má být přítomen alespoň jeden z následujících příznaků (respektive jejich kombinací), jestliže pacient užívá serotoninergní látky:

- spontánní svalový klonus
- indukovatelný klonus s agitací nebo pocením
- okulární klonus s agitací nebo pocením
- tremor a hyperreflexie
- hypertonie svalů, horečka nad 38 °C a okulární nebo indukovatelný klonus

Při podezření na SSy je třeba přerušit léčbu serotonergními léky a pacienta je nezbytné hospitalizovat, při odeslání pacienta nesmíme zapomenout přiložit informaci o lécích či jiných látkách, které pacient užívá. Léčba je symptomatická, kromě jiného se podávají benzodiazepiny, které tlumí agitaci i svalové křeče a cyproheptadin, který je antagonistou působícím nejen na H1-receptorech, ale i na řadě subtypů serotoninových receptorů. Důležitá je prevence SSy: pacienti užívající rizikové léky (včetně SSRI, viz obrázek 1) by měli být vždy poučeni o možných nežádoucích účincích včetně projevů serotoninové toxicity a také o možných lékových interakcích včetně nepříznivého působení třezalky tečkované (Hypericum perforatum).

Prodloužení intervalu QT

Je všeobecně známo, že prodloužení intervalu QT na EKG křivce je důležitým markerem zvýšeného rizika pro vznik potenciálně fatální komorové arytmiie torsade de pointes (TdP), viz např. (12). Takové prodloužení samo o sobě nepůsobí žádné hemodynamické poruchy cirkulace, ale při arytmiu TdP srdce přestává fungovat jako pumpa. Nejprve pacient pocítí závrat nebo za-

tmění před očima, ale pokud běh arytmiie trvá několik sekund, pacient kolabuje a ztrácí vědomí. Pokud arytmiie přetrvává několik minut, dochází k trvalému poškození mozku z hypoxie a k úmrtí. Na arytmiu je třeba pomyslet u jakýchkoli krátkodobých ztrát vědomí, jakkoli je pacient bagatelizuje. Žena ve věku 64 let (Digby, et al., 2010) užívala furosemid v dávkách 40 mg denně, domperidon v dávkách 10 mg denně, venlafaxin v dávkách 112,5 mg denně a omeprazol v dávkách 20 mg denně (13). Pozorovala sice občasné zatmění před očima, ale nevěnovala tomu pozornost. Během jednoho takového zatmění projela na křižovatce na červenou a způsobila dopravní nehodu, při které utrpěla poranění, pro které byla hospitalizována. Při příjmu byla zjištěna hypokalémie a hypomagnezémie, na EKG byl rytmus sinusový, interval QTc však 666 ms (!). EKG proto bylo nepřetržitě monitorováno, během prvé noci byly zaznamenány epizody arytmiie TdP. Byla zavedena zevní stimulace srdce a kalémie i magnezémie byly korigovány. Vyvolávající léky (domperidon, venlafaxin) byly vysazeny, během následujících 24 hodin došlo k normalizaci QTc intervalu a žádná další arytmiie se již nevyskytla.

Tak jako ve většině popsanych případů, i u zmíněné ženy byly běhy arytmiie TdP způsobeny souběhem různých rizikových faktorů:

- žena užívala domperidon, který patří k nejvíce rizikovým lékům z hlediska vzniku TdP (viz tabulka 1)
- žena užívala venlafaxin, který také může přispět k TdP; mezi takové „méně rizikové“ QT léky patří řada antipsychotik včetně risperidonu a olanzapinu, ostatní SSRI, tricyklická antidepresiva, trazodon, mirtazapin, lithium, azolová antimykotika, a další desítky léčivých látek (viz SPC příslušných přípravků)