

## Odstęp QT w zapisie ekg u osób z uzależnieniem opioidowym leczonych substytucyjnie

QT interval measures among opioid dependent patients undergoing substitution therapy

**Bogusław Habrat\*, Rafał Baranowski\*\*, Karina Steinbarth-Chmielewska\*, Helena Baran-Furga\*, Agnieszka Sanecka\*\***

\* Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

\*\* Klinika i Zakład Rehabilitacji Kardiologicznej i Elektrokardiologii Nieinwazyjnej Instytutu Kardiologii w Warszawie

**Abstract** – The article presents a review of current research on the influence of substitution drugs (LAAM, methadone, buprenorphine) on heart muscle repolarization (QTc prolongation). Results show that LAAM can cause QTc prolongation and increase the risk of tachyarrhythmia (*torsade de pointes* – TdP), which may lead to severe symptoms such as collapse or even to sudden death. That was presented as a reason to withdraw LAAM from the pharmaceutical market.

Consequently, interest about potentially similar effects of methadone on heart muscle repolarization arose.

It was confirmed that methadone may potentially cause QTc prolongation and lead to TdP. More specifically the following risk factors of QTc prolongation in methadone patients are observed: high methadone dose, high methadone plasma concentration, drugs pharmacokinetically interacting with methadone (CYP3A4), HIV infection, hypokalemia, liver cirrhosis, kidney insufficiency, and alcohol withdrawal. Some authors put emphasis on a synergism of risk factors.

In order to avoid severe circulation side effects (QT prolongation, TdP) the following recommendations are forwarded: ECG assessment before admission to methadone substitution therapy, monitoring of ECG during treatment with methadone, avoidance of drugs that can interact with methadone. When QT prolongation appears methadone dose should be decreased.

**Key words:** substitution therapy, methadone, complications, QTc prolongation

**Streszczenie** – Dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego wpływu leków substytucyjnych, stosowanych w leczeniu osób uzależnionych od opioidów, na repolaryzację mięśnia serca (wydłużenie odstępu QT). Stwierdzono, że LAAM może powodować wydłużenie odcinka QT, a co za tym idzie – zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (TdP). Arytmia ta może doprowadzić do wystąpienia groźnych objawów (omdlenia, utraty przytomności), a nawet do nagłego zgonu. Spowodowało to wycofanie LAAM z rynku farmaceutycznego.

Zwiększyło to zainteresowanie ewentualnym negatywnym wpływem, powszechnie stosowanego w leczeniu substytucyjnym, metadonu na repolaryzację mięśnia sercowego.

Potwierdzono, że metadon może potencjalnie wydłużać odstęp QT oraz prowadzić do wystąpienia częstoskurczu TdP. Zidentyfikowano główne specyficzne czynniki ryzyka wydłużenia QT u osób leczonych substytucyjnie: leczenie dużymi dawkami metadonu, duże stężenia metadonu w surowicy, stosowanie leków wchodzących w farmakokinetyczne interakcje z metadonem (CYP3A4), zakażenie HIV, hypopotasemia, marskość wątroby, niewydolność nerek, alkoholowy zespół abstynencyjny. Niektórzy autorzy zwracają uwagę, że duża dawka metadonu, jako jedyny czynnik ryzyka, może mieć niewielki wpływ na wydłużenie QT, natomiast w połączeniu z innymi czynnikami znacznie zwiększa się ryzyko synergizmu.

W celu uniknięcia zaburzeń rytmu serca podczas substytucji metadonem zaleca się: wykonywanie ekg przed kwalifikacją do leczenia, monitorowanie czynności bioelektrycznej serca w czasie terapii, unikanie stosowania leków zwiększających ryzyko wystąpienia przedłużonego odstępu QT, a w przypadku jego wydłużenia – zmniejszenie dawki metadonu lub zamianę na buprenorfinę, która *in vivo* nie ma znaczącego wpływu na repolaryzację mięśnia sercowego.

**Słowa kluczowe:** leczenie substytucyjne, metadon, powikłania, wydłużenie odstępu QT

## Wstęp

Wiele leków stosowanych w psychiatrii może w sposób pośredni lub bezpośredni wpływać negatywnie na mięsień sercowy. Jednym z tych efektów jest wpływ na repolaryzację komórek serca. Leki wywierają wpływ na repolaryzację serca najczęściej poprzez działanie na kanały potasowe, prowadząc do zmniejszenia ich aktywności, co skutkuje wydłużeniem okresu repolaryzacji. Repolaryzacja serca jest oceniana w badaniu ekg poprzez analizę odstępu QT. W ocenie czasu trwania odstępu QT należy uwzględnić częstość rytmu serca, co oznacza korekcję QT, dając w efekcie wartość QTc (skorygowany odstęp QT). Za normę QTc przyjmuje się wartości od 430–450 ms, m.in. w zależności od płci (dłuższe u kobiet) (1, 2). Wartości QTc > 500 ms uważa się za związane z bardzo dużym ryzykiem wyzwalania *torsade de pointes* (TdP) (patrz rysunek 1), czyli polimorficznego częstoskurczu komorowego (ze zmianą osi elektrycznej).

Ta arytmia może prowadzić do występowania takich objawów jak: kołatania, omdlenia, utraty przytomności. Jest również zwiastunem zagrożenia nagłym zgonem sercowym. Leczenie metadonem może prowadzić do wydłużenia QT – według Pearsona i Woosleya (3) zgony występują u 8% osób z powstałym w wyniku stosowania metadonu wydłużonym QT lub TdP (takie wysokie wyniki spowodowane są prawdopodobnie specyficznym materiałem do badań, jakim są spontaniczne doniesienia o powikłaniach terapii: przypadki TdP, a szczególnie wydłużonego QT bez skutków śmiertelnych, są rzadziej zgłaszane).

Leczenie substytucyjne (głównie z użyciem metadonu), które m.in. zmniejsza 3–4-krotnie umieralność w porównaniu z pozostałymi (zarówno nieleczonymi, jak i leczonymi innymi metodami) uzależnionymi od opiatów, uważa się za terapię generalnie bezpieczną i pociągającą za sobą relatywnie mało objawów niepożądanych (4).

Inny z leków stosowanych do substytucji – LAAM (lewacetylometadol, pochodna metadonu) – często też powodował wydłużenie odstępu QT w zapisie ekg



Rys. 1.

Polimorficzny częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* (TdP). Widoczna zmiana osi elektrycznej arytmii. W ewolucjach rytmu zatokowego widoczne wydłużenie QTc  
Polimorphic tachyarrhythmia torsade de pointes (TdP)

lub częstoskurcz komorowy *torsade de pointes* (TdP) (5). W wyniku tych obserwacji LAAM został wycofany z rynku europejskiego (6), a później amerykańskiego. Wcześniej amerykańska agencja FDA (Federal Drug Agency) z powodu arytmogennych właściwości zalecała ostrożność w stosowaniu LAAM (7). Inna organizacja, AATOD, zalecała kontrolowanie zapisu ekg przed i w czasie leczenia LAAM-em, później – niewłączanie do programów leczenia nowych osób, a u już leczonych – zamianę tego leku na inny środek substytucyjny. W połowie 2003 roku zaprzestano produkcji LAAM.

Mimo że LAAM, w przeciwieństwie do najczęściej stosowanego w leczeniu substytucyjnym metadonu, ma o wiele dłuższy okres półtrwania i wiele aktywnych metabolitów, zaczęto interesować się ewentualnymi niekorzystnymi właściwościami metadonu, który ma budowę podobną do LAAM (8). Dodatkowo zwrócono uwagę na dawne doniesienie Lipskiego i wsp. (9), którzy wykazali częstsze, w porównaniu z aktywnymi heroinistami, wydłużenie odstępu QT u leczonych metadonem i przyjmujących różne substancje psychoaktywne.

W badaniach *in vitro* wykazano, że duże stężenia metadonu mogą negatywnie wpływać na elektrofizjologię izolowanych tkanek. Prawdopodobnie metadon wpływa na repolaryzację komórek serca przez zmniejszanie aktywności kanałów potasowych (10).

Zacząto gromadzić doniesienia o wydłużeniu odstępu QT, z możliwością wywołania częstoskurczu komorowego TdP u osób leczonych metadonem. Pod koniec 2003 r. odnotowano (11) w sumie 28 takich przypadków (12–18). Obecnie liczba obserwacji jest znacznie większa (1, 3, 19–39). W zestawieniu nie uwzględniliśmy piśmiennictwa, do którego nie mieliśmy dostępu, a cytowane było przez innych autorów lub występowało w bazach danych.

Przykład pometadonowego wydłużenia QTc przedstawiono na rysunku 2.



Rys. 2.  
Zapis ekg u pacjentki leczonej metadonem. Widoczne zmiany załamka T – szerokie, rozlane załamki T w odprowadzeniach V3–V6, bardzo istotne wydłużenie QTc – 600 ms. Przyczyną tak dużego wydłużenia QTc mogło być równoczesne stosowanie innych leków wydłużających repolaryzację serca  
ECG in female patient treated with methadone

## Epidemiologia

Wśród spontanicznie nadsyłanych do FDA doniesień o działaniach niepożądanych w czasie leczenia metadonem, odnotowano 43 przypadki (0,78% doniesień) TdP i 16 raportów o wydłużeniu czasu QT (0,29%) (3).

W ostatnim czasie ukazało się kilka publikacji na temat częstości występowania wydłużenia QT i częstoskurczu TdP w czasie leczenia substytucyjnego (patrz tab. 1 – Załącznik). Wyniki te są trudno porównywalne, m.in. ze względu na różne

kryteria rozpoznawania wydłużenia odstępu QT. Jedni uwzględniają tylko przypadki, w których czas wykracza poza zakresy normy dla płci i wieku, inni przyjmują, że jest to ponad 430–450 ms, jeszcze inni, że dotyczy to tylko mężczyzn, natomiast dla kobiet za wydłużenie przyjmowano 450–470 ms. Do celów statystycznych używa się też innych przedziałów. Część badaczy w analizach uwzględnia również zapisy z QTc > 500 ms, które powszechnie są uważane za czynnik znacznego ryzyka wystąpienia częstoskurczu TdP. Czasami za istotne uważa się względne wydłużenie QTc podczas leczenia o ponad 40 ms (40), a czasem o ponad 60 ms (41); przy czym przyjęcie tej mniejszej wartości jest krytykowane ze względu na to, że mieści się w maksymalnych wahaniami dobowych (40).

### **Czynniki wpływające na wydłużenie odstępu QT u leczonych substytucyjnie**

Większość danych na temat czynników zwiększających ryzyko wydłużenia jest czerpana z opisów pojedynczych przypadków, a lista czynników do weryfikacji była najczęściej konstruowana na podstawie wiedzy o wydłużaniu QT przez inne leki. W ostatnich dwóch latach wytypowano czynniki ryzyka bardziej specyficzne dla leczenia substytucyjnego oraz przeprowadzono bardziej systematyczne badania.

W badaniach Krantz i wsp. (15) w grupie 17 pacjentów z TdP, leczonych dużymi dawkami metadonu, stwierdzono, że tylko wielkość dawki korelowała z wydłużeniem QT, natomiast nie stwierdzono takiej zależności w odniesieniu do płci, hipokaliemii, chorób serca.

Analizując 59 spontanicznych doniesień o wydłużaniu QT i wyzwalaniu TdP przez metadon, stwierdzono obecność znanych czynników ryzyka wystąpienia tej groźnej arytmii u 75% osób (3).

Ehret i wsp. (42) wytypowali 15 czynników ryzyka. Ich zdaniem tylko 4 z nich rzeczywiście je zwiększają: dawka metadonu, hypopotasemia, zmniejszone stężenie protrombiny (jako miernik uszkodzenia wątroby) i leki zmniejszające aktywność CYP3A4. Interesujące, że wyjaśniają one tylko 31,8% zmienności, co oznacza, że 2/3 czynników zwiększających ryzyko wydłużenia QT jest niepoznanych i być może specyficznych dla metadonu.

Martell i wsp. (32) stwierdzili, że u 3% pacjentów przed rozpoczęciem leczenia substytucyjnego stwierdza się wydłużenie odstępu QT. Było to związane ze starszym wiekiem, płcią żeńską, zgłaszanymi chorobami serca, używaniem leków przeciwdepresyjnych i/lub antagonistów kanału wapniowego, infekcją HCV i/lub HIV. Po 6 i 12 miesiącach leczenia okazało się, że wydłużenie QT wiąże się z płcią męską, infekcją HIV i dawką metadonu. Po roku potwierdzono korelację między czasem repolaryzacji a średnim i największym stężeniem metadonu w surowicy.

Justo i wsp. (24) przeanalizowali 40 opisanych przypadków pometadonowego TdP i stwierdzili, że u wszystkich pacjentów występował co najmniej jeden czynnik ryzyka, a dwa lub więcej u 85%. Najczęstszymi współwystępującymi czynnikami, którym nadano nazwę czynników ryzyka częstoskurczu TdP były: duże dawki

metadonu (97,5%), leki zwiększające stężenie metadonu (55%), infekcja HIV (40%), hipokaliemia (35%), marskość wątroby lub niewydolność nerek (27,5%), wcześniej rozpoznane choroby serca (22,5%).

Świadczy to, że dysponujemy pewnym zasobem wiedzy, który poprzez identyfikację czynników ryzyka może pozwolić podjąć działania zmierzające do zmniejszenia częstości poważnych powikłań.

### *Rodzaj opioidu*

LAAM jest pierwszym i jedynym opioidem stosowanym w leczeniu substytucyjnym, który został wycofany ze względu na znaczne wydłużanie odstępu QT i powodowanie TdP. Wykazano, że po 6 i 12 miesiącach leczenia LAAM wydłuża QT odpowiednio: o 9,12% i 11,48%, a metadon nieco mniej: o 7,58% i 7,97%. Wydłużenie QT ponad normę chociaż raz obserwowano natomiast u 72,2% kobiet i 69,7% mężczyzn (43).

Najwięcej danych dotyczy metadonu, stosowanego w leczeniu narkomanów opiatowych od ponad 40 lat i do dziś najpowszechniej używanego w celach substytucyjnych.

Porównywano grupy leczonych substytucyjnie metadonem i aktywnych użytkowników heroiny. Stwierdzono, że jeśli w grupie metadonowej  $QTc > 460$  ms miało 29,9% pacjentów, to w grupie nieleczonych heroinistów tylko 10%, a gdy uwzględniono  $QTc > 500$  ms, to odsetki wynosiły odpowiednio: 16,2% i 0% (21). Badań na populacji leczonych substytucyjnie heroiną nie wykonywano.

O ile w populacji leczonych metadonem stwierdzono średni przyrost odstępu  $QTc$  o 0,140 ms na mg metadonu, o tyle zjawiska tego nie zaobserwowano wśród 43 osób leczonych buprenorfiną (22). Podobnie nie wykazano, aby buprenorfina sama lub w preparacie połączonym z naloksonem wiązała się z wydłużeniem QT (44).

U osób leczonych relatywnie małymi dawkami buprenorfiny z powodu bólu, przy zmianie leczenia na metadon (51–57 mg/d) zaobserwowano – nie mające, co prawda, znaczenia klinicznego – ale istotne statystycznie wydłużenie odstępu  $QTc$  (45).

Z kazuistycznego opisu pacjenta z TdP (po odstawieniu metadonu ustąpiły i zaburzenia rytmu, i skrócił się odstęp QT, a następnie włączono u niego leczenie substytucyjne buprenorfiną) Krantz i wsp. (46) wnioskuje, że buprenorfina jako niepowodująca znaczącego wydłużenia QT może być alternatywą dla tych, u których metadon daje poważne powikłania, nawet u osób z przebytych pometadonowym TdP.

### *Dawka środka substytucyjnego*

Analizując spontaniczne doniesienia do FDA o działaniach niepożądanych w czasie leczenia metadonem stwierdzono, że w opisanych przypadkach wydłużonego  $QTc$  lub TdP średnia dawka metadonu znacznie przekraczała dawki zalecane i wynosiła  $410 \pm 349$  mg/d, a maksymalna 1680 mg (zalecana dawka wg większości standardów wynosi 60–120 mg/d). W 1/3 relacjonowanych przypadków dawka mieściła się jednak w rekomendowanym przedziale, a w jednym – opisano wydłużenie  $QTc$  nawet przy dawce 29 mg/d (3). Może to wynikać z genetycznych

predyspozycji u tych pacjentów do występowania polekowego wydłużenia QT, tzw. „ukrytego” zespołu wydłużonego QT.

W kazuistycznych opisach zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes* stwierdzono u 4 pacjentów przy dobowych dawkach metadonu powyżej 200 mg/d (23) i u 3 – przy dawkach powyżej 600 mg/d (średnia dawka w leczeniu substytucyjnym ok. 80 mg/d) (18). Część tych pacjentów przyjmowała również i inne leki, które mogły wchodzić w interakcję z metadonem. Krantz i wsp. (14) stwierdzili TdP, wiązany z przyjmowaniem metadonu, u 17 pacjentów (średnia dawka wynosiła ok. 400 mg/d). Wykazali również, że wydłużenie QTc korelowało z wielkością dawki.

Justo i wsp. (24) przeanalizowali, opisane w piśmiennictwie, 42 przypadki TdP spowodowane metadonem. Ich zdaniem najczęstszym (97,5%) czynnikiem ryzyka wystąpienia TdP były duże dawki metadonu.

Większość obserwacji skłania ku wnioskowaniu o zależnym od dawki zwiększaniu się ryzyka wystąpienia TdP (15, 21, 27, 42), przynajmniej u mężczyzn (47). W kilku pracach nie stwierdzono jednak korelacji między dawką metadonu a wydłużeniem QTc (1, 31), co nie jest równoznaczne z wystąpieniem częstoskurczu TdP. Dwa ostatnie badania dotyczyły osób przyjmujących mniejsze dawki (mieszczące się w granicach zaleceń lub przekraczające je nieznacznie).

Statystyczna analiza wyników wykazała, że dawka metadonu jako jedyny czynnik ryzyka ma mały wpływ na wydłużenie QT, dopiero w połączeniu z innymi czynnikami można zaobserwować znaczny synergizm (42). Dotyczy to nawet małych dawek metadonu.

Zmniejszenie dawki metadonu skraca odstęp QT. Ehret i wsp. (42) opisali 13 przypadków pacjentów, u których odstawienie lub zmiana opioidu spowodowała skrócenie QT. Podobne zjawisko zgłaszano w innych kazuistycznych doniesieniach (46).

### *Stężenie leku*

W kazuistycznych opisach pometadonowych TdP stwierdzano większe niż terapeutyczne, lub wręcz toksyczne, stężenia metadonu (13).

Jedynie w nielicznych badaniach zajmowano się związkiem między stężeniem leku a wydłużaniem odstępu QT. Martell i wsp. (32) stwierdzili, że u 44 pacjentów po roku wydłużenie odstępu QT korelowało ze stężeniem metadonu w surowicy.

Skjervold i wsp. (48) wykazali, że stężenie metadonu bardziej, niż wielkość dawki, koreluje z wydłużeniem odstępu QT, a bezwzględna długość odstępu QTc jest lepszym parametrem do oceny wpływu leczenia metadonem na repolaryzację komórek, niż jego względne wydłużenie. Poza tym stwierdzono, że wpływ ten wiąże się głównie ze stężeniem enantiomeru prawoskrętnego, choć w badaniach *in vitro* wykazano, że forma lewoskrętna jest 3,5 razy bardziej patogenna (49).

Warto jednak nadmienić, że badania Pelesa i wsp. (1) nie potwierdzają istnienia korelacji między stężeniem metadonu a długością odcinka QT.

### *Długość leczenia substytucyjnego*

Tylko w jednej pracy zajmowano się relacjami między długością leczenia substytucyjnego a wydłużeniem odstępu QT i stwierdzono silną korelację dodatnią (1).

## *Płeć*

Badania nad czynnikami ryzyka przy stosowaniu różnych leków wykazywały większą podatność kobiet (50, 51), natomiast w odniesieniu do metadonu nie potwierdziły tego badania: Ehreta i wsp. (42), Krantza i wsp. (15). W badaniach Martella i wsp. (32) stwierdzono nawet większą podatność mężczyzn.

## *Interakcje metadonu z lekami psychotropowymi*

Współwystępujące zaburzenia psychiczne u leczonych substytucyjnie wymagają zazwyczaj stosowania leków psychotropowych. W odniesieniu do leków psychotropowych istnieją przesłanki, że przy częstym zażywaniu znaczna ich część może zwiększać ryzyko wydłużenia QT i ew. wystąpienia TdP.

Jak wynika z badań Justo i wsp. (24) wśród opublikowanych przypadków pometadonowego TdP, używanie leków blokujących enzym CYP3A4 jest drugim co do częstości czynnikiem ryzyka wystąpienia TdP (było to raportowane w 55% przypadków pometadonowego TdP).

Większość neuroleptyków fenotiazynowych i butyrofenonowych wydłuża QT, w szczególności tiorydazyna i droperidol. Ale również leki przeciwpsychotyczne nowej generacji same mogą powodować wydłużenie QT (52, 53, 54, 55).

Opisano przypadek wydłużenia QT i omdlenia (być może TdP) podczas równoczesnego stosowania metadonu w dawce 120 mg/d, trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego – doksepiny (100 mg/d) i metoprololu (36).

Z leków przeciwdepresyjnych (z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny) potencjalnie niebezpieczna może być fluwoksamina, która jest metabolizowana przez ten sam enzym co metadon: CYP3A4. W opisywanych przypadkach TdP, wywołanych głównie przez metadon, przewijają się wzmianki o fluwoksaminie (29). Kilka doniesień o wydłużaniu odstępu QT i przyczynianiu się do TdP dotyczy fluoksetyny (20).

Z innych leków powszechnie stosowanych w psychiatrii, u pacjentów z wydłużeniem QTc stwierdzano w wywiadzie używanie diazepam, flunitrazepamu, bromazepamu (13), trazodonu (20, 30) i/lub stwierdzano ich występowanie we krwi.

Lista leków zwiększających ryzyko powstania TdP znajduje się na stronie internetowej [www.torsades.org](http://www.torsades.org).

## *Wpływy farmakodynamiczne i farmakokinetyczne innych leków (w tym hamujących aktywność enzymów CYP3A4)*

Znaczna część pacjentów leczonych substytucyjnie ma współwystępujące zaburzenia somatyczne, często wymagające intensywnej farmakoterapii. Nierzadko te dodatkowe leki mają wpływ na repolaryzację błon komórkowych i mogą mieć działanie addyktywne lub synergistyczne z metadonem na poziomie farmakodynamicznym.

Dysponujemy większą wiedzą na temat interakcji na poziomie farmakokinetycznym. Metadon jest metabolizowany głównie przez układ izoenzymów CYP3A4, a w mniejszym stopniu przez CYP2A6. Z tego też względu inne leki metaboli-



zowane przez te układy mogą zwiększać stężenie metadonu lub być wolniej metabolizowane.

Badania nad lekami, które mogą przyczyniać się do wydłużenia QT lub wystąpienia TdP u leczonych metadonem przyniosły rozbieżne wyniki. Z jednej strony, wykazywano powszechność tego czynnika (24, 29, 42, 56), z drugiej – stwierdzano przepisywanie potencjalnie zagrażających leków jedynie pojedynczym pacjentom (41).

Jedna lub kilka substancji było oznaczanych w surowicy osób z TdP. W doniesieniu De Belsa i wsp. (13) w jednym przypadku były to: terapeutyczne stężenia diazepam, proksyfenu i ich nor-metabolitów, toksyczne stężenia bromazepam oraz śladowe ilości kokainy (oprócz tego pacjent miał toksyczne, 3,5-krotnie przekraczające terapeutyczne, stężenie metadonu), w drugim – większe niż terapeutyczne stężenia flunitrazepam. Decerf i wsp. (20) stwierdzali terapeutyczne stężenia fluoksetyny, trazodonu i olanzapiny, a Rademacher i wsp. (36) – doksepinę i lek blokujący receptor  $\beta$ -adrenergiczny.

### *Infekcje HIV i leczenie antyretrowirusowe*

Infekcje HIV są powszechne u narkomanów opiatowych, a w populacjach wielkomiejskich stwierdza się je nawet u połowy uczestników leczenia substytucyjnego. Istnieją też programy leczenia antyretrowirusowego, adresowane wyłącznie do narkomanów opiatowych.

Zdaniem niektórych autorów infekcje HIV mogą być czynnikiem zwiększonego ryzyka wydłużenia QT (23, 32), a nawet TdP (23, 37). Justo i wsp. (24) stwierdzili infekcję HIV u 35% osób z TdP. Sama infekcja HIV przyczynia się do nieznacznego (ok. 7 ms), ale znamiennego wydłużenia QT (57).

W innych badaniach u narkomanów iniekcyjnych, zakażonych HIV, w prawie 1/3 przypadków (29%) wykazano QTc > 440 ms, przy czym stwierdzono związek z przyjmowaniem metadonu (OR 3,17) i nadużywaniem alkoholu (OR 6,15) (58).

Zwiększone ryzyko wydłużonego QT wiąże się nie tylko z samym faktem zainfekowania HIV, ale przede wszystkim z leczeniem antyretrowirusowym. Część powszechnie stosowanych leków antyretrowirusowych wchodzi w różne interakcje z metadonem, dlatego przy leczeniu antyretrowirusowym u uczestników programów metadonowych konieczne jest uwzględnianie możliwości interakcji lekowych, głównie farmakokinetycznych (59). W aspekcie zapobiegania wydłużaniu QT istotne są leki antyretrowirusowe, które mogą zwiększać stężenie metadonu. Z drugiej strony, część leków antyretrowirusowych wpływa bezpośrednio na kanały potasowe HERG (60)

W prospektywnych badaniach Bakera i wsp. (44) wykazano, że u osób leczonych substytucyjnie preparatami zawierającymi buprenorfinę i nalokson QT wydłużyło się, przy jednoczesnym stosowaniu delawirydyny i ritonawiru (które hamują aktywność enzymu CYP3A4), natomiast nie obserwowano tego zjawiska przy stosowaniu efawirenu, nelfinawiru i preparatów zawierających lopinawir i ritonawir.

Podobnych badań nie wykonywano w odniesieniu do metadonu stosowanego łącznie z lekami antyretrowirusowymi. Można spotkać jedynie kazuistyczne opisy

pacjentów z TdP, którzy, prócz metadonu, otrzymywali tenofowir, abakawir, lamivudynę i zydowudynę (30).

Lucchini i wsp. (61) twierdzą, że wydłużony odstęp QT u pacjentów zakaźnych wirusem HIV może być spowodowany również przez inne czynniki: kardiomiopatię rozstrzeniową (jako skutek zapalenia mięśnia sercowego ze zwłóknieniem układu bódźoprzewodzącego) oraz chorobę wieńcową, powstałą w wyniku zespołu metabolicznego po intensywnym leczeniu antyretrowirusowym. Dowodem na to może być fakt, że tylko u jednego z czterech pacjentów – opisanych przez Gila i wsp. (23) – QTc skróciło się po zmniejszeniu dawki metadonu.

### *Niedobór potasu*

Niedobory potasu często są wiązane ze zwiększoną podatnością na wystąpienie wydłużonego QT lub częstoskurczu TdP (19, 38).

Wśród 40 opublikowanych opisów pometadonowego TdP, hipokaliemię raportowano w 14 przypadkach (35%). W kilku doniesieniach kazuistycznych wykazywano, że w przypadkach TdP związanego z metadonem, zespołowi temu towarzyszyła hipokaliemia (19).

Według Ehreta i wsp. (42) duża dawka lub duże stężenie metadonu mogą nie powodować wydłużenia QT, jeśli stężenie potasu jest prawidłowe, natomiast ryzyko to zwiększa się znacznie przy niedoborach potasu.

W badaniach na większych grupach pacjentów nie potwierdzono jednak istotnego statystycznego wpływu hipokaliemii na powstawanie TdP (27, 41).

### *Uszkodzenie wątroby*

U osób uzależnionych od opioidów powszechne są różnego stopnia uszkodzenia wątroby. W populacjach wielkomiejskich infekcje wirusem zapalenia wątroby typu C stwierdza się praktycznie u wszystkich osób przyjętych do leczenia substytucyjnego, a szczególnie tych używających opiatów w iniekcjach dożylnych.

Jak wykazano w badaniach Nordina i wsp. (57) status HCV+ wpływa na wydłużenie QT bardziej niż seropozytywność HIV.

Uszkodzenie wątroby, mierzone za pomocą zmniejszenia stężenia protrombiny, uznano za jeden z 4 głównych czynników zwiększających ryzyko wydłużenia QT (42), natomiast w metaanalizie przypadków TdP (24) stwierdzono raportowanie uszkodzenia wątroby lub niewydolności nerek u ponad 1/4 pacjentów. Martell i wsp. (32) również uznali infekcję HCV za czynnik wiążący się z wydłużeniem QT.

### *Inne substancje przyjmowane przez pacjentów*

Znaczna część pacjentów leczonych substytucyjnie, okresowo lub stale przyjmuje różne zabronione substancje psychoaktywne. W Stanach Zjednoczonych jest to często kokaina. Krantz i wsp. (29) opisali przypadek pacjenta, leczonego standardową dawką metadonu (80 mg), z omdleniami i zaburzeniami rytmu typu TdP, które wiązały się raczej z przyjmowaniem kokainy niż z terapią substytucyjną. Kokaina jest substancją o dowiedzionym wpływie na wydłużenie odstępu QT

(29, 62). W badaniach prospektywnych nad leczeniem substytucyjnym buprenorfiną i preparatami buprenorfiny z naloksonem nie stwierdzono, aby używanie kokainy, poprzedzające badanie ekg, wpływało znacząco na wydłużenie QT.

W opisach kazuistycznych wykazywano występowanie kokainy lub jej metabolitów w ilościach od śladowych do toksycznych (19, 20).

W badaniach Pelesa i wsp. (1) stwierdzono, że używanie kokainy przyczynia się do zjawiska dawkozależności QT, czego nie obserwowano u osób leczonych metadonem, które nie zażywały kokainy.

#### *Wcześniej występujące choroby serca*

Za czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia QT uważa się m.in. bradykardię w wywiadzie, wrodzone wydłużenie odstępu QT i inne choroby serca. Na ten czynnik zwrócono uwagę w prawie 1/4 przypadków TdP (24).

#### *Genetyczna podatność*

Istotnym czynnikiem ryzyka wydłużenia QT jest polimorfizm genów kodujących sercowe kanały jonowe (63). Około 15% osób, u których stwierdzono polekowe wydłużenie QT ma wrodzone subkliniczne zespoły wydłużonego QT. Jak wykazano w badaniach Martella i wsp. (32) przed rozpoczęciem leczenia substytucyjnego 3% osób miało wydłużone QT, niewykluczone, że uwarunkowane genetycznie.

Eap i wsp. (49) stwierdzili, że lewoskrętna forma metadonu, znajdująca się w powszechnie używanym racemacie, ma 3,5-krotnie większy potencjał blokowania kanału potasowego, którego aktywność koduje gen hERG. W szczególności jest to niebezpieczne u osób wolno metabolizujących metadon, co wiąże się ze zmniejszoną aktywnością enzymu CYP2B6. Może to prowadzić do niebezpiecznej kumulacji metadonu.

#### *Alkoholowy zespół abstynencyjny*

Alkoholowy zespół abstynencyjny uważany jest za jeden z czynników ryzyka poważnych zaburzeń rytmu. Nie jest jasne, czy wiąże się to z mechanizmami leżącymi u podłoża zespołu abstynencyjnego (np. nadaktywnością układu współczulnego), z częstą hypokaliemią czy z innymi czynnikami (64).

W kazuistycznych przypadkach TdP, związanych z metadonem, wskazywano na przypuszczalną rolę picia alkoholu i alkoholowego zespołu abstynencyjnego jako czynnika zwiększającego ryzyko wystąpienia TdP (19).

## **Profilaktyka i leczenie klinicznie znaczącego wydłużenia odstępu QT i wzwalania częstoskurczu komorowego TdP**

#### *Profilaktyka*

Krantz i wsp. (65) stwierdzili w badaniach ankietowych w USA, że mimo licznych publikacji naukowych tylko 41% prowadzących leczenie substytucyjne wie

o powodowaniu wydłużania odstępu QT w czasie terapii metadonem, a tylko 24% – o możliwości wystąpienie częstoskurczu TdP.

Chough i wsp. (66) są zdania, że prawdopodobnym patomechanizmem wielu nagłych zgonów, dawniej przypisywanych depresji ośrodka oddechowego, może być wydłużenie odstępu QT i powstanie TdP.

Coraz częstsze są rekomendacje, by przed zakwalifikowaniem do programu metadonowego wykonywać rutynowo badanie ekg w celu wykrycia przypadków wydłużonego QT o różnej etiologii oraz innych zmian w zapisie ekg, które mogłyby świadczyć o obecności schorzeń układu sercowo-naczyniowego (30, 31). Krook i wsp. (67) są jednak zdania, że ekg nie musi być badaniem rutynowym przy przyjęciu, jeśli w wywiadzie nie stwierdzi się czynników ryzyka, wskazane jest jednak głównie w przypadkach dawkowania metadonu powyżej 130 mg/d lub stężenia w surowicy ponad 1200 nmol/l. Stanowisko to nie wydaje się uzasadnione w świetle doniesień Pearsona i Woosleya (3), którzy stwierdzili, że prawie w 1/3 przypadków wydłużonego odstępu QT lub wystąpienia częstoskurczu TdP dawki mieściły się w rekomendowanym oknie terapeutycznym lub były mniejsze. Peles i wsp. (1) bagatelizują problem wydłużania QT przez metadon, podkreślając, że choć jest ono ewidentne, to w większości przypadków nie ma znaczenia klinicznego.

Podobnie jak w przypadku LAAM, należy rozważyć ryzyko leczenia metadonem osób z wyjściowo wydłużonym czasem QT i rozważyć substytucję innym opioidem, np. buprenorfiną, która wydaje się nie mieć lub mieć znacznie mniejsze działanie wydłużające repolaryzację komórek serca i efekt proarytmiczny (21, 42, 46). Należy też zwracać uwagę na inne czynniki ryzyka (30).

W czasie leczenia substytucyjnego trzeba okresowo i w razie zgłaszania dolegliwości, które mogą nasuwać podejrzenie arytmii, wykonywać badania ekg. W szczególności dotyczy to osób z ponadstandardowymi dawkami metadonu lub innymi czynnikami ryzyka wystąpienia częstoskurczu TdP.

#### *Postępowanie z osobami z pometadonowym wydłużonym odstępem QT i częstoskurczem TdP*

W kilku pracach wykazano, że zmniejszenie dawki lub odstawienie metadonu bądź zmiana opioidu (głównie na buprenorfinę) przyczynia się do skrócenia odstępu QT (42, 46). W jednej z prac w przypadku ewidentnych objawów przedawkowania metadonu, rekomendowano podawanie naloksonu, antagonisty receptorów opioidowych (39). Część badaczy zwraca uwagę, że gwałtowne odstawienie metadonu lub znaczące zmniejszenie jego dawki w celu zapobieżenia wystąpieniu TdP, może wiązać się ze znacznym zwiększeniem ryzyka zgonu, np. z powodu możliwości używania nielegalnych substancji, głównie kokainy (21, 68, 69). Należy więc dokonać bilansu ryzyka.

Według najnowszych zaleceń, leczenie częstoskurczu TdP polega na stosowaniu działań doraźnych – przerwania częstoskurczu oraz profilaktycznych, np. leczenia objawowej bradykardii (39). Utrwalony częstoskurcz TdP wymaga najczęściej wykonania kardiowersji lub defibrylacji oraz dożylnego podawania siarczanu mag-

nezu. Wartości potasemii powinny utrzymywać się w górnych granicach normy – powyżej 4 mEq/l. Stosowana jest również czasowa (często potem stała) stymulacja serca. Patel i wsp. (70) opublikowali wyniki implantowania kardiowerterów-defibrylatorów u leczonych metadonem pacjentów z przedłużonym QT i stwierdzili, że jest to postępowanie ratujące życie, jeśli muszą oni kontynuować leczenie substytucyjne.

Zdaniem Gupty i wsp. (71) wszystkie leki powodujące wydłużenie QT powinny być odstawione. Interesujące, że w kilku doniesieniach, przy omawianiu postępowania leczniczego w przypadku pometadonowego częstoskurczu TdP, opisywano podawanie domięśniowe morfiny w celach sedacji (19) lub dożylnie podawanie metadonu (19). Ponieważ leczenie substytucyjne nie może być zastąpione inną, równie skuteczną, farmakoterapią bardziej racjonalnym postępowaniem jest zamiana metadonu na inny, bardziej bezpieczny opioid. Krantz i wsp. (46) opisali przypadek pacjenta, u którego wystąpił częstoskurcz TdP w wyniku stosowania dużych dawek metadonu (450 mg/d) w połączeniu z fluwoksaminą, lekiem na drodze farmakokinetycznej zwiększającym jego stężenie. U tego pacjenta po leczeniu TdP za pomocą kardiowersji, izoproterenolu, kontynuowano substytucję opioidową dostnie podawaną morfina, której dawki stopniowo zmniejszano aż do pojawienia się objawów abstynencyjnych. Następnie włączono jako leczenie substytucyjne preparat buprenorfiny (w maksymalnej dawce 32 mg/d) z naloksonem. O ile odstawienie metadonu wiązało się ze stopniowym skracaniem QTc z 582 ms do 390 ms, o tyle włączenie buprenorfiny tylko nieznacznie wydłużyło QTc do wartości 395 ms.

## Wnioski

Metadon jest lekiem o potencjalnym negatywnym wpływie na repolaryzację błon komórkowych serca (wydłużenie odstępu QT) i może powodować poważne, zagrażające życiu zaburzenia rytmu.

Szczególnie duże ryzyko wydłużenia odstępu QT wiąże się

- z ponadstandardowymi dawkami metadonu oraz innymi czynnikami, m.in. z wrodzonym wydłużonym odstępem QT, ujawnionym klinicznie lub ukrytym;
- z przyjmowaniem innych leków lub substancji, wpływających negatywnie na repolaryzację błon komórkowych serca bądź na drodze farmakokinetycznej zwiększających stężenie leków lub substancji o takim wpływie (m.in. wiele leków psychotropowych, antyretrowirusowych, niektóre narkotyki, alkohol).

Powikłania w postaci poważnych, zagrażających życiu zaburzeń rytmu, choć rzadkie w przypadku standardowych dawek metadonu, jednak zdarzają się. Aby ich uniknąć należy:

- Przed zakwalifikowaniem do programu leczenia substytucyjnego – zebrać wywiad, dotyczący czynników zwiększonego ryzyka zaburzeń repolaryzacji i wykonać badanie ekg. W przypadku stwierdzenia czynników ryzyka lub wydłużenia odstępu QT – rozważyć leczenie opioidem o mniejszym wpływie

na repolaryzację błon komórkowych (np. buprenorfina) lub z ostrożnością stosować metadon, zwracając szczególną uwagę na monitorowanie kliniczne i elektrokardiograficzne przy stosowaniu dawek większych niż standardowe.

- W trakcie leczenia substytucyjnego wykonywać okresowo kontrolne ekg (wydłużenie odstępu QT może nie być stałe); unikać stosowania leków (patrz tabela 2 – Załącznik), które na drodze interakcji farmakokinetycznych mogą zwiększać stężenie metadonu lub mieć działanie upośledzające przewodnictwo, a w przypadku konieczności ich stosowania – zbierać wywiad w kierunku ew. zaburzeń rytmu, badać tętno i częściej monitorować zapisy elektrokardiograficzne.
- Identyfikować czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT i wystąpienia częstoskurczu TdP oraz podejmować stosowne kroki w celu ich wyeliminowania (zmiana opioidu, zmniejszenie dawki, odstawienie leków wchodzących w interakcję z metadonem lub zamiana na inne, nieposiadające tych właściwości, suplementacja potasu).

## PIŚMIENNICTWO

1. Peles E, Bodner G, Kreek MJ, Rados V, Adelson M (2006) Corrected-QT-intervals as related to methadone dose and serum level in methadone maintenance treatment (MMT) patients – a cross-sectional study. *Addiction*, 102, 289–300.
2. Torrens M (2006) *Methadone plasma levels and QT*. 7th Europad Congress, Bratislava 6–8/X/2006.
3. Pearson EC, Woosley RL (2005) QT prolongation and Torsade des pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 14, 747–753.
4. Kreek MJ (1973) Medical safety and side effects of methadone in tolerant individuals. *Journal of American Medical Association*, 223, 665–668.
5. Deamer R, Wilson DR, Clark DS, Prichard JG (2001) Torsade de pointes associated with high dose levomethadyl acetate (ORLAAM). *Journal of Addictive Diseases*, 20, 7–14.
6. Haehl M (2001) Important prescribing information for addiction treatment specialists. *Medical & Drug Regulatory Affairs*.
7. FDA Announces labeling changes following cardiac adverse events with addiction drug. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2001/ANS01076.html>
8. ORLAAM (levomethadyl acetate HCl) oral solution-safety-related drug labeling changes. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/mar01.htm>
9. Lipski J, Stimmel B, Donoso E (1973) The effects of heroin and multiple drug abuse on the electrocardiogram. *American Heart Journal*, 86, 663–668.
10. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, Ebert SN (2002) Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K<sup>+</sup> currents. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, 303, 688–694.
11. Leavitt SB, Krantz MJ (2003) Cardiac consideration during MMT. *Addiction Treatment Forum*, 1–6.
12. Bittar P, Piquet V, Kondo-Oestreicher H (2002) Methadone induced long QTc and “torsade de pointes”. *Swiss Medical Forum*, supl. 8, 36S.
13. De Bels D, Staroukine M, Devriendts J (2003) Torsade de pointes due to methadone. *Annals of Internal Medicine*, 139, E-156.

14. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS (2002) Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Annals of Internal Medicine*, 137, 501–504.
15. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS (2003) Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy*, 23, 802–805.
16. Mokwe EO, Ositadinma O (2003) Torsade de pointes due to methadone. *Annals of Internal Medicine*, 139, E-307.
17. Sala M, Anguera I, Cervantes M (2003) Torsade de pointes due to methadone. *Annals of Internal Medicine*, 139, E-307.
18. Walker PW, Klein D, Kasza L (2003) High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases. *Pain*, 103, 321–324.
19. Atkinson D, Dunne A, Parker M (2007) Torsade de pointes and self-terminating ventricular fibrillation in a prescription methadone user. *Anaesthesia*, 62, 952–955.
20. Decerf JA, Gressens B, Brohet C, Liolios A, Hantson P (2004) Can methadone prolong the QT interval? *Intensive Care Medicine*, 30, 1690–1691.
21. Ehret GB, Desmuelles JA, Broers B (2007) Methadone-associated long QT syndrome: improving pharmacotherapy for dependence on illegal opioids and lessons learned for pharmacotherapy. *Expert Opinion on Drug Safety*, 6, 289–303.
22. Fanoë S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB (2007) Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart*, 93, 1051–1055.
23. Gil M, Sala M, Anguera I, Chapinal O, Cervantes M, Guma JR, Seguro F (2003) QT prolongation and torsade de pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone. *American Journal of Cardiology*, 92, 15, 995–997.
24. Justo D, Gal-Oz A, Paran Y, Goldin Y, Zeltser D (2006) Methadone-induced Torsade de Pointes (polymorphic ventricular tachycardia) in opioid-dependent patients. *Addiction*, 101, 1333–1338.
25. Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, Schulman G, Thaler HT, Keefe DL, Katchman AN, Pezzullo JC, Ebert SN, Woosley RL, Payne R, Manfredi PL (2003) QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain*, 105, 499–506.
26. Krantz MJ, Lowery CM, Martell BA, Gourevitch MN, Arnsten J (2005) Effects of methadone on QT-interval dispersion. *Pharmacotherapy*, 25, 1523–1529.
27. Krantz MJ, Mehler PS (2003) Synthetic opioids and QT prolongation. *Archives of Internal Medicine*, 163, 1615.
28. Krantz MJ, Mehler PS (2004) Methadone and QT prolongation: a dose dependent effect? *American Journal of Cardiology*, 93, 952.
29. Krantz MJ, Rowan SB, Mehler PS (2005) Cocaine-related torsade de pointes in a methadone maintenance patient. *Journal of Addictive Disorders*, 24, 53–63.
30. Lamont P, Hunt SC (2006) A twist on torsade: A prolonged QT interval on methadone. *Journal of General Internal Medicine*, 21, C9–C12.
31. Maremmani I, Pacini M, Cesaroni C, Lovrecic M, Perugi G, Tagliamonte A (2005) QTc interval prolongation in a patients on long-term methadone maintenance therapy. *European Addiction Research*, 11, 44–49.
32. Martell BA, Arnstern JH, Krantz MJ, Gourevitch MN (2005) Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users. *American Journal of Cardiology*, 95, 815–918.
33. Martell BA, Arnstern JH, Roy B, Gourevitch MN (2003) The impact of methadone induction on cardiac conduction in opiate users. *Annals of Internal Medicine*, 139, 2, 154–155.
34. Piguet V, Desmeules J, Ehret G, Stoller R, Dayer P (2004) QT interval prolongation in patients on methadone with concomitant drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 446–448.
35. Pimenti L, Mayo D (2008) Chronic methadone therapy complicated by torsade de pointes: A case report. *Journal of Emergency Medicine*, 34, 287–290.
36. Rademacher S, Dietz R, Haverkamp W (2005) QT prolongation and syncope with methadone, doxepin, and a  $\beta$ -blocker. *Annals of Pharmacotherapy*, 39, 1762–1763.

37. Routier DD, Katz KD, Brooks DE (2007) QTc prolongation and torsade de pointes associated with methadone therapy. *Journal of Emergency Medicine*, 32, 275–278.
38. Sticherling C, Schaer BA, Ammann P, Maeder M, Osswald S (2005) Methadone induced Torsade de pointes tachycardias. *Swiss Medical Weekly*, 135, 282–285.
39. Wong SC, Roberts JM (2007) Case files of the Drexler University Medical Toxicology Fellowship: Methadone-induced QTc prolongation. *Journal of Medical Toxicology*, 3, 4, 190–194.
40. Schmitter J, Krantz MJ (2006) QTc prolongation in methadone maintenance: fact and fiction. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems*, 8 (4), 41–52.
41. Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE, Nuzzo PA, Haigney MC (2007) QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Archives of Internal Medicine*, 2469–2475.
42. Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, Chabert J, Shah D, Broers B, Piguet V, Musset T, Gaspoz J-M, Perrier A, Dayer P, Desmuelles JA (2006) Drug-induced long-QT syndrome in injection drug users receiving methadone. High frequency in hospitalized patients and risk factors. *Archives of Internal Medicine*, 166, 1280–1287.
43. Huber A, Ling W, Fradis J, Charuvastra VC (2001) Comparison of the effects of methadone and LAAM on the electrocardiogram. *Drug and Alcohol Dependence*, 63, 70–70.
44. Baker JR, Best AM, Pade PA, McCance-Katz EF (2006) Effect of buprenorphine and antiretroviral agents in opioid-dependent patients. *Annals of Pharmacotherapy*, 40, 392–396.
45. Fredheim OMS, Borchgrevink PC, Hegrehaes L, Kaasa S, Dale O, Klepstad P (2006) Opioid switching from morphine to methadone causes a minor but not clinically significant increase in QTc time: A prospective 9-month follow-up. *Journal of Pain and Symptom Management*, 32, 180–185.
46. Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS (2005) Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes. *Pharmacotherapy*, 25, 611–614.
47. Cruciani RA, Sekine R, Homel P, Lussier D, Yap Y, Suzuki Y, Schweitzer P, Yancowitz SR, Lapin JA, Shaiova L, Sheu RG, Portenoy RK (2005) Measurement of QTc in patients receiving chronic methadone therapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 29, 385–391.
48. Skjervold B, Bathen J, Spigset O (2006) Methadone and the QT interval. Relations to the serum concentrations of methadone and its enantiomers (R)-methadone and (S)-methadone. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26, 687–689
49. Eap CB, Crettol S, Rougier J-S, Schläpfer, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H (2007) Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81, 719–728.
50. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH (1993) Female gender as a risk factor for torsade de pointes associated with cardiovascular drugs. *Journal of American Medical Association*, 270, 2590–2597.
51. Roden DM (2004) Drug-induced prolongation of the QT interval. *New England Journal of Medicine*, 350, 1013–1022
52. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Heller K, Zeltser D (2005) Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 111, 171–176.
53. Pietras T, Gałeczki P (2006) Leki przeciwpsychotyczne II generacji a zespół wydłużonego QT. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 13, 35–39.
54. Stöllberger C., Huber JO, Finsterer J (2005) Antipsychotic drugs and QT prolongation. *International Clinical Psychopharmacology*, 20, 243–251.
55. Titier K, Girodet P-O, Verdoux H, Molimard M, Begaud B, Haverkamp W, Lader M, Moore N (2005) Atypical antipsychotics. From potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Safety*, 28, 35–51.



56. Krantz MJ, Martell BA, Arnsten JH, Gourevitch MN (2003) Medications that prolong the QT interval. *Journal of American Medical Association*, 290, 1025–1025.
57. Nordin C, Kohli A, Beca S, Zaharia V, Grant T, Leider J, Marantz P (2006) Importance of hepatitis C coinfection in the development of QT prolongation in HIV-infected patients. *Journal of Electrocardiology*, 199–205.
58. Petranello N, Lisena FP, Chinello P (2006) QTc prolongation in Human Immunodeficiency Virus-infected persons. *Archives of Internal Medicine*, 166, 2288–2289.
59. Cholewińska G (2003) Problemy leczenia przeciwwirusowego u osób leczonych substytucyjnie z powodu uzależnienia opioidowego. *Alkoholizm i Narkomania*, 16, 127–137.
60. Anson BD, Weaver JGR, Ackerman MJ, Akinsete O, Henry K, January CT, Badley AD (2005) Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet*, 365, 682–686.
61. Lucchini A, Barbario G, Barbarini G (2004) Methadone and QT prolongation in HIV-infected patients. *American Journal of Cardiology*, 94, 147–148.
62. Magnano AR, Talathoti NB, Hallur R, Jurus DT, Dizon J, Holleran S, Bloomfield DM, Collins E, Garan H (2006) Effects of acute cocaine administration on the QTc interval of habitual users. *American Journal of Cardiology*, 97, 1244–1246.
63. Dolaveris PE (2005) Molecular predictors of drug-induced prolongation of the QT interval. *Current Medical Chemistry of Cardiovascular and Hematological Agents*, 3, 105–118.
64. Bär KJ, Boettger MK, Koschke M, Boettger S, Grotelüschen M, Voss A, Yeragani VK (2007) Increased QT interval variability index in acute alcohol withdrawal. *Drug and Alcohol Dependence*, 89, 259–266.
65. Krantz MJ, Rowan SB, Schmittner J, Bucher, Bartelson B (2007) Physician awareness of the cardiac effects of methadone: results of a national survey. *Journal of Addictive Disorders*, 26, 79–85.
66. Chough SS, Socoteanu C, Reinier K, Waltz J, Jui J (2008) A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *American Journal of Medicine*, 121, 66–71.
67. Krook AL, Waal H, Hansteen V (2004) Routine ECG in methadone-assisted rehabilitation is wrong prioritization. *Tidsskrift Norge Laegeforen*, 124, 2940–2941.
68. Byrne A, Stimmel B (2007) Methadone and QTc prolongation. *Lancet*, 369, 366.
69. Krantz MJ, Mehler PS (2006) QTc prolongation: methadone's efficacy-safety paradox. *Lancet*, 368, 556–557.
70. Patel AM, Singh JP, Ruskin JN (2008) Role of implantable cardioverter-defibrillators in patients with methadone-induced long QT syndrome. *American Journal of Cardiology*, 101, 209–211.
71. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan A, Kavinsky CJ, Trohman RG (2007) Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *American Heart Journal*, 153, 891–899.
72. Woosley RL *Drugs that prolong the QT interval and/or induce torsade de pointes*. [www.torsades.org](http://www.torsades.org)

Adres do korespondencji  
Bogusław Habrat  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa  
tel/fax (022) 651 9311  
e-mail: [habratb@ipin.edu.pl](mailto:habratb@ipin.edu.pl)

otrzymano 8.07.2008  
przyjęto do druku 5.08.2008

## ZAŁĄCZNIK

Tabela 1

Występowanie wydłużenia odstępu QT i występowanie TdP u osób leczonych opioidami  
Prolonged QT interval and *torsade de pointes* (TdP) in patients treated with opioids

Autorzy Authors	Badana populacja Studied population	Średnia dawka w mg Average dose (mg)	Kryterium wydłużenia QTc (w ms) lub TdP Criterion of QTc pro- longation (ms) or of TdP	Średni odstęp QTc (w ms) lub jego wydłużenie (w %) Average QTc interval (ms) or its prolongation (%)	Odsetki wydłużonego QTc Percent of prolonged QTc	TdP
Lipski i wsp. 1973 (9)	Pacjenci używający heroine vs 34 pacjentów leczonych subst. metadonem i używa- jących różnych substancji	Metadon	?		Heroina 19% Metadon + różne substancje 34%	
Huber i wsp. 2001 (43)	51 osób z programu substytucyjnego – półrocze badania prospektywne	Metadon LAAM	M>450 K>470	Metadon + 7,58% LAAM + 9,12% Metadon + 7,97% LAAM + 11,48%	M choć raz 69,7% K choć raz 72,2%	0% 0% 0% 0%
Cruciani i wsp. 2005 (47)	104 pacjentów leczonych metadonem, w tym 63 w leczeniu substytucyjnym, a 41 przeciwbólowo	Metadon mediana 110 (20–1200)	M>430 K>450		M 40% K 20%	
Maremmani i wsp. 2005 (31)	84 osoby długo uczestni- czące w programie metado- nowym	Metadon 87±76 (10–600)	Ponad normę dla wieku i płci; M>470 K>480	423±40 (332–556)	83%  2,4% 0%	
Martell i wsp. 2005 (32)	Roczne badania prospek- tywne 149–108 pacjentów programu metadonowego	Metadon mediana 80 (20–180)	M>450  K>470  > 500		Przed programem – 3% Po 6 mies. 13% Po 12 mies. 20% Po 6 mies. 11% Po 12 mies. 2% 6 mies. 0% 12 mies. – 2%	

C.d. tabela 1

Autorzy Authors	Badana populacja Studied population	Średnia dawka w mg Average dose (mg)	Kryterium wydłużenia QTc (w ms) lub TdP Criterion of QTc pro- longation (ms) or of TdP	Średni odstęp QTc (w ms) lub jego wydłużenie (w %) Average QTc interval (ms) or its prolongation (%)	Odsetki wydłużonego QTc Percent of prolonged QTc	TdP
Sticherling i wsp. 2005 (38)	Przypadki w oddziale inten- sywnej terapii obejmującej teren z 1.800 leczonymi substytucyjnie	Metadon 268±190 (60–600)	Hospitalizacja + EKG		–	0,3% /rok
Pearson i Woosley 2005 (3)	Spontaniczne doniesienia z całych Stanów Zjednoczonych		Brak		0,29%	0,78%
Ehret i wsp. 2006 (42)			>460  >500		Metadon 29,9% Uzależnieni nielecze- ni substytucyjnie 0% 16,2%	3,6%
Peles i wsp. 2006 (1)	138 pacjentów leczonych substytucyjnie	Metadon 171±50  Stężenie w surowicy 708±363 ng/ml	450–499  >500	426,8±27,6	13,8% (ponad 120 mg/d) 2,2% (ponad 120 mg/d)	
Torrens 2006 (2)	78 pacjentów leczonych substytucyjnie		>440 >480 (K) lub 470 (M) >500	440,5±28,4 (332–510)	10% 4% 1%	
Fanoë i wsp. 2007 (22)	167 leczonych metadonem 80 heroinistów nieleczo- nych metadonem		>440		Metadon M 28% Metadon K 32% Buprenorfina 0%	–

C.d. tabela 1

Autorzy Authors	Badana populacja Studied population	Średnia dawka w mg Average dose (mg)	Kryterium wydłużenia QTc (w ms) lub TdP Criterion of QTc pro- longation (ms) or of TdP	Średni odstęp QTc (w ms) lub jego wydłużenie (w %) Average QTc interval (ms) or its prolongation (%)	Odsetki wydłużonego QTc Percent of prolonged QTc	TdP
Wedam i wsp. 2007 (41)	LAAM – 55 – >29 Metadon – 55 – >32 Buprenorfina – 55 – >40 16-tyg. badania prospektywne	LAAM 75–115 Metadon 60–100 Buprenorfina 16–32	M>470 K>490 albo wydłużenie >60  >500	LAAM + 58,8 Metadon + 34,3 Buprenorfina + 11,3	LAAM 21% Metadon 12% Buprenorfina 0%  LAAM 10,9% Metadon 11,5% Buprenorfina 0%	–
Patel i wsp. 2008 (70)	8 osób leczonych metadonem, które trafiły do kliniki kardiologicznej	Metadon 204±173		613±71 (510–620)		
Habrat i wsp.*	52 osoby leczone substytucyjnie vs 16 osób detoksykowanych	Metadon 86	>450 >476 >501 >601	449±30,8 432,8±20,1	Leczeni substytucyjnie vs detoksykowani 50% vs 25% 15,4% vs 12,5% 3,8% vs 0% 1,9% vs 0%	

\* Habrat B, Baranowski R, Steinbarth-Chmielewska K, Baran-Furga H, Sanecka A, Lackowska H *Odcinek QTc w zapisie ekg u osób substytucyjnie leczonych metadonem* – praca przygotowywana do druku.

Tabela 2.

Leki, które mogą wydłużać czas repolaryzacji i nie powinny być stosowane razem z metadonem, a w przypadku konieczności stosowania – leczenie wymaga intensywnego nadzoru klinicznego (wg 72, zmodyfikowane)

Drugs that could prolong QT interval and cause TdP, and should be avoided or used under clinical supervision (72, modified)

Nazwa międzynarodowa <i>International name</i>	Nazwa fabryczna w Polsce <i>Brand name in Poland</i>
Albuterol = Salbutamol	Buventol Easyhaler, Salbutamol, Steri-Neb Salamol, Velaspir, Ventolin
Alfuzosyna	AlfuLEK, Dalfaz
Amantadyna	Amantix, Viregyt K
Amiodarone	Amiokordin, Cordarone, Opacorden, Sedacoron
Amitriptylina	Amitriptylinum
Amoksapina	
Arsenic trioxide	Trisenox
Atomoksetyna	Strattera
Aztromycyna	Azibiot, Azimycin, Azithromycin Teva, Azithromycin-ratiopharm, AzitroGen, Azitrolek, Azitrox, Macromax, Nobaxin, Oranex, Sumamed
Chloral hydrate (wodzian chloralu)	
Chlorkwina	Arechin
Chloropromazyna	Fenactil
Ciprofloksacyna	Cifran, Ciloxan, Ciphin, Ciprinol, Ciprobay, Cipronex, Cipropol, Ciprum, Proxacin, Quintor
Cisapryd	Gasprid, Gastronax
Citalopram	Aurex, Cilon, Cipramil, Cital, Citaratio, Citaxin, Oropram
Claritromycyna	Fromilid, Klabax, Klabion, Klacid, Klarmin, Lekoklar, Talar
Deksmetylfenidat	
Dezypramina	Petylyl
Disopyramid	
Dobutamina	Dobuject, Dobutamine, Dobutamin-Hexal
Dolasetron	
Domperidon	
Dopamina	Dopaminum Hydrochloricum
Doksepina	Doxepin
Droperidol	
Efedryna	Efrinol, Ephedrinum Hydrochloricum, w preparatach złożonych: Rubital Compositum, syrop prawoślazowy złożony, Tussispect
Epinefryna (adrenalina)	Anapen, Fastject, Inj. Adrenalini
Erytromycyna	Davercin, Erythromycinum
Felbamata	
Fenfluramina	

Nazwa międzynarodowa <i>International name</i>	Nazwa fabryczna w Polsce <i>Brand name in Poland</i>
Fentermine	
Fenylefryna	Neosynephrin
Fenylpropanolamina	
Fluoksetyna	Andepin, Bioxetin, Deprexetin, Fluoksetyna, Fluoxetin, Salipax, Seronil
Flukonazol	Diflucan, Flucofast, Fluconazole, Flumycon, Mycomax, Mycosyst
Foskarnet	
Fosfentyoina	
Galantamina	Nivalin
Gatifloksacyna	
Gemifloksacyna	
Granisetron	
Halofantryna	
Haloperydol	Decaldol, Haloperidol
Imipramina	
Indapamid	Apo-Indap, Diuresin SR, Indapen, Indapres, Indix SR, Ipres long, Rawel SR, Tertensif SR
Isoproterenol	
Isradypina	Lomir SRO
Itrakonazol	Orungal, Trioxal
Ketokonazol	Fungores, Ketokonazol, Dermetin, Nizoral, Noell
Klomipramina	Anafranil, Hydiphen
Klozapina	Klozapol, Leponex
Kwatiepina	Ketrel, Seroquel
Kwinidyna	Chinidinum Sulfuricum
Levalbuterol	
Levofloksacyna	Oftaquix
Levometadyl (LAAM)	
Lithium	Lithium Carbonicum
Mesorydazyna	
Metaproterenol	Astmopent
Metylfenidat	Concerta
Meksiletyna	Mexicord
Midodryna	Gutron
Moexipril/HCTZ	Cardiotensin
Moksyfloksacyna	Avelox
Nikardypina	
Norepinefrine (noradrenalina)	Levonor

Nazwa międzynarodowa <i>International name</i>	Nazwa fabryczna w Polsce <i>Brand name in Poland</i>
Nortryptylina	
Oktreotydyd	Sandostatin, Sandostatin LAR
Ofloksacylina	Floxal, Tarivid
Ondansetron	Atossa, Emetron, OndaLEK, Setronon, Zofran
Paroksetyna	ParoMerck, Paxeratio, Paxtin, Rextin, Seroxat, Xetanor
Pentamidyna	
Perflutren lipid microspheres	
Pimozyd	ORAP
Procainamide	
Protriptylina	
Pseudoefedryna	Sudafed, w preparatach złożonych: Actifed, Actitrin, Cirrus, Clarinase, Disophrol retard, Gripex, Grypostop, Ibuprom Zatoki, MaxFlu, Modafed, Nurofen Antigrip, Tabcin Trend, Zyrtec-D
Ranolazyna	
Risperidon	Lioxam, Mepharis, Rileptid, Rispen, Risperatio, Risperiwin, Risperon, Rispolept, Rispolux, Risset, Ryspolit, Speridan, Ziperid
Ritodryna	
Roksytromycyna	Renicin, Rolicyn, Roxiratio, Roxitron, Rulid, Xitrocin
Salmeterol	Serevent
Sertralina	Asentra, Asertin, Luxeta, SertaHexal, Sertalofit, Sertaratio, Stimuloton, Zolofit, Zotal
Sibutramina	Meridia, Zelixa
Solifenacyna	Vesicare
Sotalol	Biosotal, Sotahexal, Darob
Sparfloksacylina	
Sunitinib	Sutent
Takolimus	Protopitic
Tamoksifen	Nolvadex, Tamofen, Tamoxifen
Telitromycyna	
Terbutalina	
Tioridazyna	Thioridazin
Tizanidyna	Sirdalud
Tolterodyna	Detrusitol
Trimetoprim-Sulfa	Bactrim, Biseptol, Seprin
Trimipramina	
Vardenafil	Levitra
Welafaksyna	Efectin ER, Velafax, Venlecitine
Voriconazole	Vfend
Ziprasydon	Zeldox