

TAMOXIFEN A QT INTERVAL

Ladislav Slováček^{1,2}, Peter Priester¹, Miroslav Hodek¹, Jiří Petera¹, Stanislav Filip¹

¹Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, katedra válečného vnitřního lékařství, Hradec Králové

²Klinika onkologie a radioterapie, FN a LF UK, Hradec Králové

Autoři prezentují kazuistiku týkající se tamoxifenem indukovaného prodloužení QT intervalu u 56leté pacientky s hormonálně dependentním karcinomem pravého prsu, stadium T2N0M0, grade 3, HER-2 negativní, po pravostranné parciální mastektomii s exenterací spádových lymfatických uzlin, s probíhající adjuvatní zevní radioterapií pravé hrudní stěny a spádových lymfatických uzlin. V hormonální terapii pacientka užívala tamoxifen 20 mg denně. Kazuistika klade důraz na znalost potencionálního rizika tamoxifenu na vznik poruch tvorby vzruchu, zejména pak symptomatické sinusové bradykardie s prodloužením QT intervalu. Upozorňuje na nepostradatelnou součást léčby tamoxifenem, tj. EKG vyšetření, a to jak před zahájením léčby tamoxifenem, tak i v průběhu léčby. Obvyklá doba léčby tamoxifenem při jeho dobré toleranci je až 5 let. Znamená to, že by bylo vhodné provádět kontrolní EKG vyšetření, nebude-li mít pacientka žádné obtíže, alespoň 1x ročně. V případě obtíží bradykardického charakteru je nutné provést EKG vyšetření neprodleně. Autoři upozorňují na znalost lékových interakcí, v jejich případě tamoxifenu a acitretinu, a na znalost léků potencionálně prodlužujících QT interval.

Klíčová slova: karcinom prsu, tamoxifen, acitretin, QT interval.

Onkologie, 2008; 2(3): 196–197

Úvod

Tamoxifen je svou chemickou strukturou podobný dietylstilbestrolu. Jeho funkce spočívá v zablokování vazby estrogenu na PgR, zvýšení produkce inhibičního růstového faktoru TGF beta. Buňky nádoru prsu léčené tamoxifenem se kumulují ve fázi G₀/G₁, což následně vede k zastavení nádorového růstu (1). Toxicita tamoxifenu je velice nízká, objevují se bolesti hlavy, návaly. Nejzávažnějším vedlejším účinkem je zvýšené riziko tromboembolické nemoci, způsobené sníženou hladinou antitrombinu III. Dalším závažným vedlejším účinkem je zvýšené riziko endometriálního karcinomu po dlouhodobém užívání tamoxifenu (1). Antiestrogenní léčba tamoxifenem je u floridního nádorového onemocnění účinná 2–5 let, poté se vůči ní objevuje rezistence. Doporučená dávka tamoxifenu je 20 mg denně.

Kazuistika

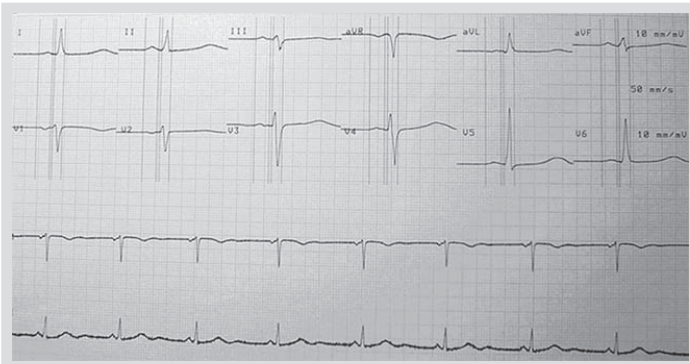
Šestapadesátiletá pacientka s hormonálně dependentním karcinomem pravého prsu, stadium T2N0M0, grade 3, HER-2 negativní, po pravostranné parciální mastektomii s exenterací uzlin byla hospitalizována v komplexním onkologickém centru za účelem provedení adjuvatní radioterapie na oblast

pravé hrudní stěny a spádových lymfatických uzlin. Pacientka užívala 3. měsíc tamoxifen v dávce 20 mg denně. Dlouhodobě je sledována dermatologem pro Darierovu chorobu a kardiologem pro arteriální hypertenzi. Před zahájením adjuvatní radioterapie byla pacientka vyšetřena dermatologem s cílem zhodnotit stav Darierovy choroby. Dermatolog doporučil zajistit pacientku v průběhu radioterapie kombinací systémové léčby acitretinem v dávce 50 mg denně po dobu 14 dnů a následně dávku snížit na 30 mg denně s lokální léčbou triamcinolonem. V odstupu 3 týdnů probíhající adjuvatní radioterapie spolu s aplikací acitretinu se u pacientky objevil tlak za hrudní kosti, ortostatická hypotenze. EKG vyšetření prokázalo sinusovou bradykardii (45 pulzů/min.) s výrazným prodloužením QT intervalu (544 ms). Ischemické změny na EKG nebyly prokázány, myokardiální enzymy byly negativní. Ultrazvukové vyšetření srdce vyloučilo jeho organické postižení. Etiologicky byla vyloučena i hypothyreóza (hormony štítné žlázy – thyreostimulační hormon a volné frakce trijodthyroninu a thyroxinu byly v normě) a minerálová dysbalance (minerálogram – natrium, kalium, chloridy, kalcium, fosfor, magnézium – vše v normě).

Diferenciálně diagnosticky, vzhledem k časovému souvislostem, byl zvažován i možný nežádoucí účinek acitretinu na vznik sinusové bradykardie s výrazným prodloužením QT intervalu. Laboratorně byla vyloučena toxicita vitamínu A (hodnota sérové koncentrace vitamínu A při terapii acitretinem byla 2 μmol/l, fyziologické hodnoty byly 0,6–2,6 μmol/l). U pacientky byl acitretin vysazen. Následující den byla pacientka zcela bez potíží, dle kontrolního EKG vyšetření trvala sinusová bradykardie (51 pulzů/min.) s mírným prodloužením QT intervalu (520 ms). V dalším průběhu hospitalizace po vysazení acitretinu byla pacientka zcela bez potíží. Opakovaná kontrolní EKG vyšetření prokázala sinusovou bradykardii (49–55 pulzů/min.) s mírným prodloužením QT intervalu (480–524 ms).

Vzhledem k přetrvávající asymptomatické sinusové bradykardii s mírným prodloužením QT intervalu byla zvažována i potencionální léková interakce mezi tamoxifenem a acitretinem. Je známo, že tamoxifen je řazen do skupiny léků potencionálně prodlužujících QT interval (2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10). Jeho metabolismus probíhá prostřednictvím cytochromu P450, konkrétně pak

Obrázek 1. EKG – sinusová bradykardie (45 pulzů/min.) s prodloužením QT intervalu 544 ms (při obtížích)



Obrázek 2. EKG – srdeční frekvence 51 pulzů/min., QT interval 494 ms (8. den po vysazení acitretinu)

