
Lang QT-tid som bivirkning – risiko for fatale arytmier

MERKESTEINER I NORSK MEDISIN

JØRN BATHEN

Medisinsk avdeling

OLAV SPIGSET

olav.spigset@legemidler.no

Avdeling for legemidler

Regionsykehuset i Trondheim

7006 Trondheim

Forlenget QT-tid kan skyldes en rekke forhold, inklusive medfødte defekter i hjertets ionekanaler, ulike hjertesykdommer, metabolske forstyrrelser og behandling med legemidler som påvirker ionekanalenes funksjon. Forlenget QT-tid øker risikoen for en spesiell form for ventrikkeltakykardi, torsades de pointes. Denne arytmien kan gå over til ventrikkelflimmer og føre til død. I denne artikkelen presenterer vi de legemidlene som oftest gir forlenget QT-tid, diskuterer risikofaktorer og foreslår profylaktiske tiltak.

Normal depolarisering av myokardceller fremkommer ved en rask innstrømning av natrium og kalsium i cellene. Deretter repolariseres cellen og membranpotensialet gjenoppbygges ved at kalium strømmer ut fra cellen samtidig som den inngående strømmen av natrium og kalsium avtar (1).

Ved EKG-undersøkelse bedømmes repolariseringstiden ved QT-tiden, som er tiden fra Q-takkens start til T-takkens slutt. Intervallet måles i den EKG-avledningen der tiden er lengst. Tiden må korrigeres for hjertefrekvens ved hjelp av Bazetts formel: Korrigert QT-tid (QTc) = målt QT-tid delt på kvadratroten av RR-intervalltiden, målt i sekunder.

Normalverdier for QTc er < 0,43 s hos menn og < 0,45 s hos kvinner. Det er ofte betydelige spontane variasjoner hos ett og samme individ og det kan iblant være vanskelig å definere målepunktene, særlig det punktet hvor T-takken

slutter. Det kan derfor være nødvendig å måle QT-tiden i flere EKG-er og supplere med belastnings-EKG.

Forsinket repolarisering kan utløse en spesiell type ventrikkeltakykardi, torsades de pointes (fig 1). Årsaken er enten en økt inngående natriumstrøm eller en nedsatt utgående kaliumstrøm som så forsinket den inngående kalsiumstrøm. Som en følge av dette kan det utløses ekstrasystoler i form av såkalte tidlige etterdepolariseringer som igjen starter en ventrikkeltakykardi. Denne har frekvens i området 200 – 300/min med et karakteristisk skifte av QRS-aksen, derav navnet torsades de pointes. De fleste av disse arytmiene stopper av seg selv, men noen går over til ventrikkelflimmer og fører til død (1).

Forsinket repolarisering med forlenget QT-tid og økt risiko for torsades de pointes kan være medfødt og skyldes mutasjoner i de genene som koder for ulike ionekanaler i hjertet (1). Det er nå lokalisert mutasjoner i flere forskjellige gener. Disse tilstandene sammenfattes under begrepet lang QT-tid-syndrom (LQTS). Ved en av variantene foreligger også medfødt døvhets. Dette var den tilstanden som først ble beskrevet, av nordmennene Anton Jervell & Fredrik Lange-Nielsen i 1957 (2).

Eksempler på ervervede årsaker til torsades de pointes er ulike hjertesykdommer, metabolske forstyrrelser og behandling med legemidler som påvirker ionekanalenes funksjoner (1, 3).

Legemiddelutløst lang QT-tid

En rekke legemidler kan øke QT-tiden og utløse torsades de pointes (tab 1) (1, 3). Forekomsten av slike takykardier ved behandling med andre legemidler enn antiarytmika er imidlertid svært lav, mindre enn 0,5 (3, 4).

Antiarytmika

Antiarytmika klasse IA (kinidin, disopyramid og prokainamid) virker antiarytmisk ved å blokkere hjertets natriumkanaler og øke aksjonspotensialets lengde. Antiarytmika klasse III (amiodaron, sotalol, ibutilid og dofetilid) blokkerer hjertets kaliumkanaler, noe som fører til forsinket repolarisering. Forlenget QT-tid er dermed en forventet effekt og en direkte følge av disse legemidlenes virkningsmekanisme.

Kinidin øker QT-tiden mer enn andre klasse IA-antiarytmika og er det legemidlet som oftest utløser torsades de pointes, hos opptil 8 % (3). Ibutilid og dofetilid kan utløse det hos opptil 6 %, men amiodaron bare hos under 1 %, antakelig fordi dette midlet også har kalsiumkanalblokkerende egenskaper (3). Risikoen øker med økende dosering, men arytmiene kan også forekomme ved lave kinidindoser (3). En kasuistikk med karakteristisk takykardi med overgang i ventrikkelflimmer ved sotalolbehandling er tidligere beskrevet i Tidsskriftet (5).

Psykofarmaka

Både trisykliske antidepressiver og antipsykotika har natriumkanalblokkerende egenskaper. Økningen i QT-tiden er størst for tioridazin og klorpromazin. Generelt sett er risikoen for forlenget QT-tid og torsades de pointes lav ved normal dosering og normale serumkonsentrasjoner, men ved høye serumnivåer av legemidlene og fremfor alt ved intoksikasjoner er risikoen langt større.

Øvrige legemidler

Flere andre legemidler kan blokkere hjertets kaliumkanaler (tab 1) (1, 4, 6). Så lenge man bryter ned legemidlene med normal hastighet, er imidlertid økningen i QT-tiden svært beskjeden. Kombinasjonsbehandling med legemidler som hemmer nedbrytningen av medikamentene (tab 2) vil imidlertid kunne øke forlengningen av QT-tiden til det mangedobbelte (4, 6) og forårsake torsades de pointes.

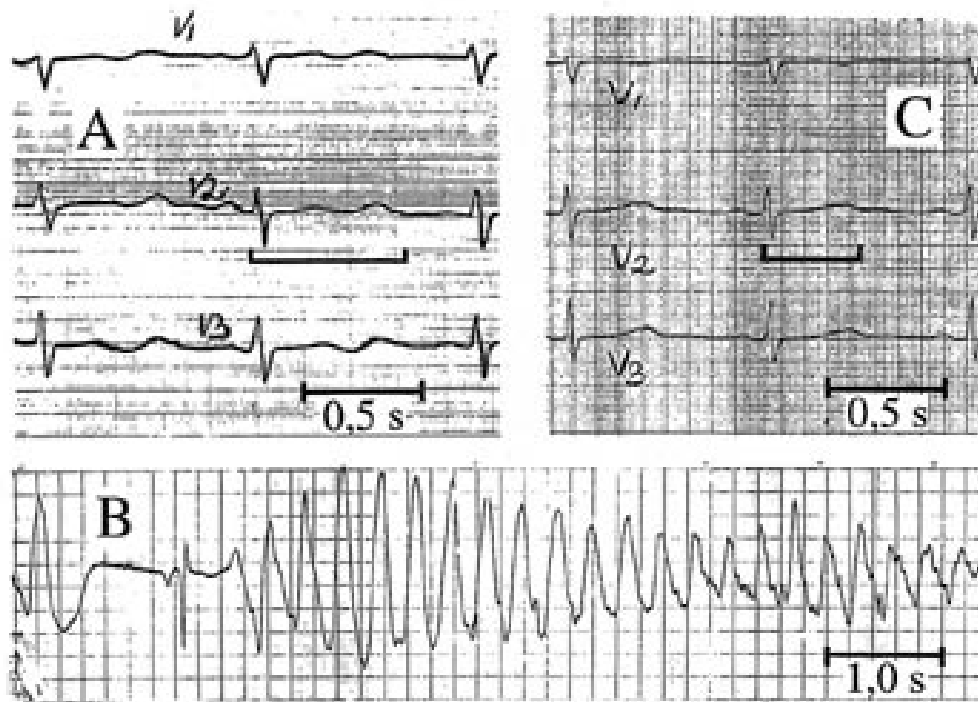
Behandling

Akuttbehandling av legemiddelutløst torsades de pointes er 8 mmol (2 g) magnesiumsulfat gitt som intravenøs infusjon i løpet av 1 – 2 minutter. Infusjonen kan eventuelt gjentas en eller to ganger med 5 – 15 minutters mellomrom (1). Dersom det mellom takykardianfallene er bradykardi, bør man legge ekstern pacemaker så raskt som mulig og det bør eventuelt gis infusjon med isoprenalin. Antatt utløsende legemiddel seponeres.

Risikofaktorer

En rekke forhold kan øke risikoen for legemiddelindusert torsades de pointes ytterligere (tab 2).

Nyere data om lang QT-tid-syndromet (LQTS) har vist at det finnes mange asymptotiske bærere av gener som gir nedsatt funksjon av enten natrium- eller kaliumkanaler i hjertet. Man antar at noen av dem som utvikler torsades de pointes av andre legemidler enn antiarytmika, tilhører denne gruppen (1, 3). Personer som er identifisert som bærere av LQTS-gener bør derfor utstyres med en liste over legemidler som kan utløse torsades de pointes og instrueres om å unngå disse legemidlene. En kasuistikk hos en slik pasient, med ikke tidligere diagnostisert genmutasjon, er nylig publisert (7). Arytmien oppstod under oppvåkning fra narkose og antas å være provosert av autonom ubalanse (7, 8).



Figur 1 EKG-registreringer av den pasienten som presenteres i kasuistikken, se ramme. A. EKG under sinusrytme ved innkomst. QT-tiden (tiden målt fra Q-takkens start til T-takkens slutt) og korrigert for hjertefrekvens (QTc) er ca. 0,60 s (markert med klamme i V 2). B. Start av en typisk torsades de pointes-takykardi. Den starter med R på T etter en kompensatorisk pause, deretter følger den typiske variasjonen mellom oppadrettede og nedadrettede QRS-komplekser. Hjertefrekvensen er ca. 220 per min. C. EKG 1 år senere. ST-T-segmentet og QT-tiden (markert med klamme i V 2) er begge normale

Tabell 1

Legemidler som kan gi forlenget QT-tid og torsades de pointes

Antiarytmika	Psykofarmaka	Øvrige
Kinidin	Trisykliske antidepressiver	Terfenadin
Disopyramid	Tioridazin	Cisaprid
Prokainamid	Klorpromazin	Erytromycin
Amiodaron ¹	Pimozid	-
Sotalol	Andre antipsykotika ²	-
Ibutilid	-	-
Dofetilid ³	-	-

¹ Risikoen for torsades de pointes mindre enn for de andre nevnte antiarytmika ² Risikoen for torsades de pointes mindre enn for tioridazin, klorpromazin og pimozid ³ Under registrering i 2000

Tabell 2

Dokumenterte og mulige risikofaktorer for utløsning av torsades de pointes ved behandling med legemidler som gir forlenget QT-tid

Det å være kvinne (opptil tre ganger høyere risiko hos kvinner enn hos menn)
Bærer av gen som gir lang QT-tid-syndrom
Annen kjent hjertesykdom (særlig ved bradykardi og hjertesvikt)
Forhold som gir autonom ubalanse
Hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalsemi
Kombinasjonsbehandling med legemidler som hver for seg er vist å øke QT-tiden
Høye serumnivåer av det aktuelle legemidlet:
Nedsatt nyrefunksjon (gjelder sotalol)
Mangel på leverenzymet CYP2D6 (gjelder trisykliske antidepressiver og de fleste antipsykotika, som alle brytes ned av CYP2D6)
Behandling med kinidin, som er en kraftig hemmer av CYP2D6, sammen med et legemiddel som brytes ned av CYP2D6
Behandling med et legemiddel som er en kraftig hemmer av leverenzymet CYP3A4 (erytromycin og andre makrolidantibiotika, ketokonazol, itrakonazol, nefazodon) sammen med kinidin, terfenadin, cisaprid eller pimozid, som alle brytes ned av CYP3A4

Tabell 3

Forholdsregler for å unngå legemiddelutløst torsades de pointes

Mål QT-tiden før start av behandling med antiarytmika og ved kontroller
Mål QT-tiden ved klinisk mistanke om proarytmi (nyoppstått svimmelhet, besvimelser, hjertebank) hos pasienter som bruker legemidler som kan gi lang QT-tid
Seponer legemidlet eller reduser dosen ved QTc-tider > 0,50 – 0,55 s og ved forandringer av T-takkmorfologien, inklusive nytilkomne U-bølger
Revurder legemiddeldosen ved nedsatt funksjon i legemidlets eliminasjonsorgan
Unngå så langt mulig å bruke de legemiddelkombinasjonene som er nevnt i tabell 2
Benytt serumkonsentrasjonsmålinger av de legemidlene der dette finnes tilgjengelig (antiarytmika, trisykliske antidepressiver og antipsykotika)
Kontroller pasientens elektrolyttstatus, fremfor alt ved kombinasjonsbehandling med slyngediuretika eller tiazider

Profylakse

Risikoen for torsades de pointes øker med økende QT-tid, men det finnes ikke noen absolutt grense for når risikoen blir uakseptabelt høy. Ved behandling med antiarytmika bør dosereduksjon eller seponering vurderes ved økende QT-tid (med 0,55 s som absolutt øvre grense), nyoppståtte forandringer i T-takkene eller økende forekomst av ekstrasystoler (3, 4, 7). Hvis slike forandringer observeres ved behandling med andre legemidler bør de seponeres. Forholdsregler som kan bidra til å redusere risikoen for torsades de pointes presenteres i tabell 3.

Kasuistikk

En 65 år gammel kvinne med manisk-depressiv sykdom ble behandlet med tioridazin 250 mg/d, perfenazin 24 mg/d og litium 42 mg/d. De siste tre ukene hadde hun vært innlagt i psykiatrisk avdeling der man hadde observert ca. ti anfall av omtrent to minutters varighet med rykninger i ekstremitetene, kaldsvette og cyanose. I tillegg hadde hun to lengre anfall hvor hun var bevisstløs 20 – 30 min og hadde kramper med urinavgang.

Det ble gjort en 24-timers EKG-registrering som viste gjentatte anfall av ventrikkeltakykardi som korresponderte med symptomene. Hun ble umiddelbart innlagt i medisinsk avdeling der man påviste en klart forlenget QT-tid, ca. 0,60 s korrigert for hjertefrekvens (QTc) (fig 1A). Straks etter innkomst oppstod gjentatte anfall av torsades de pointes-takykardi (fig 1B). All behandling med psykofarmaka ble da stoppet, og hun ble behandlet med magnesiuminfusjon. Arytmien forsvant nærmest umiddelbart og kom ikke tilbake i løpet av de åtte dagene hun ble overvåket. QT-tiden ble gradvis kortere og var normal både to uker og 18 måneder senere (fig 1C).

Kasuistikken viser et tilfelle av forlenget QT-tid med tilhørende torsades de pointes-takykardi, mest sannsynlig utløst av tioridazin.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge

Hovedbudskap

Lang QT-tid kan utløse en potensielt letal arytmi, torsades de pointes

De legemidlene som oftest gir forlenget QT-tid er klasse IA- og klasse III-antiarytmika, trisykliske antidepressiver, antipsykotika, terfenadin og cisaprid

Legemiddelinteraksjoner, elektrolyttforstyrrelser, hjertesykdom og på forhånd forlenget QT-tid øker risikoen for torsades de pointes ytterligere. Risikoen er også økt hos asymptotiske bærere av lang QT-tid-syndrom (LQTS).

LITTERATUR

1. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354: 1625 – 33.
2. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54: 59 – 68.
3. Roden DM. Taking the "idio" out of "idiosyncratic": predicting torsades de pointes. *Pace* 1998; 21: 1029 – 34.
4. Darpö B. Allvarliga proarytmier ved cisaprid-behandling. *Läkartidningen* 1997; 94: 4317 – 20.
5. Bathen J, Madsen S. Sotalol – atrieflimmer, redusert nyrefunksjon og plutselig død. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4086 – 7.
6. van Haarst AD, van t'Klooster GA, van Greven JM, Schoemaker RC, van Oene JC, Burggraaf J et al. The influence of cisapride and claritromycin on QT intervals in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 542 – 6.
7. Pleym H, Bathen J, Spigset O, Gisvold SE. Ventricular fibrillation related to reversal of the neuromuscular blockade in a patient with long QT syndrome. *Acta Anesthesiol Scand* 1999; 43: 352 – 5.
8. El-Sherif N, Turitto G. The long QT syndrome and torsade de pointes. *Pace* 1999; 22: 91 – 110.

Publisert: 20. november 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. juni 2026.