

TEŠTINĖS MEDICINOS STUDIJS

Vaistai, ilginantys QTc. Staigios mirties rizika

Dagmara Reingardienė, Jolita Vilčinskaitė¹

Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinika,

¹Kauno medicinos universiteto klinikų Intensyviosios terapijos klinika

Raktažodžiai: įgytas ilgo QT sindromas, su vaistais susijęs QTc pailgėjimas, polimorfinė skilvelių tachikardija (torsade de pointes), staigi mirtis.

Santrauka. Įvairūs vaistai susiję su QT pailgėjimu. QT intervalo pailgėjimas didina skilvelinių širdies ritmo sutrikimų riziką, ypač polimorfinės skilvelių tachikardijos (torsade de pointes). Ši polimorfinė aritmija greitai gali pereiti į skilvelių virpėjimą ir sukelti staigią mirtį. Polimorfinė skilvelių tachikardija susijusi su ankstyva depoliarizacija. Šiame apžvalginiame straipsnyje aptariami QT pailgėjimo mechanizmai, proaritmijos genėzė, vaistai, galintys ilginti QT intervalą (III klasės antiaritmikai, chinolonų ir makrolidų grupių antibiotikai, antipsichoziniai vaistai, antidepresantai, anestetikai, priešgrybeliniai ir kiti), nefarmakologiniai ir farmakologiniai (dėl farmakokinetikos bei farmakodinamikos sąveikos) rizikos veiksniai, gydymas ir profilaktinės rekomendacijos išvengti aritmijų, susijusių su QT pailgėjimu.

Kasmet JAV staiga miršta 300–400 tūkst. žmonių. 60–69 metų grupėje per metus staiga miršta aštuoni vyrai iš 1000. Viena iš staigios mirties priežasčių yra įgimtas ar įgytas QT intervalo pailgėjimo sindromas (1, 2).

QT intervalas (nuo QRS komplekso pradžios iki T dantelio pabaigos) – tai laikas nuo skilvelių elektrinės depoliarizacijos pradžios iki repoliarizacijos pabaigos, t.y. rodo individualią veikimo potencialo trukmę širdies miocituose (3–7). QT trukmė varijuoja priklausomai nuo širdies susitraukimų dažnio, pvz., QT trumpėja didėjant širdies susitraukimų dažniui. Todėl vertinama koreguota QTc intervalo trukmė pagal H. C. Bazett formulę ($QTc=QT/RR^{1/2}$). Standartiniai šios trukmės dydžiai pateikiami 1 lentelėje.

Naudojant Bazett formulę, tachikardijos metu galima QTc trukmės paklaida, t. y. galima nustatyti klaidingą QT pailgėjimą. Dar yra L. S. Fridericia formulė

($QTc=QT/RR^{1/3}$), tačiau, naudojant šią formulę, galima klaidingai nustatyti QT trukmę esant bradikardijai.

Taigi dažniausiai naudojama Bazett formulė. Yra daug kitų (Mayeda, Ashman, Adams, Ljung, Schlamowitz, Simonson ir kt., Akhras ir Rickards, Bondoulas ir kt.; Karjalainen ir kt., Rautaharju ir kt.; Framingham, Hodges ir kt.) formulių (5, 6, 8).

Esant QT pailgėjimui, gali kilti verpstinė, polimorfinė skilvelių tachikardija („piruetai“, „suktukai“, torsade de pointes). Polimorfinė skilvelių tachikardija gali būti asimptominė arba gali sukelti širdies permušimą, galvos svaigimą, alpimą. Ji gali progresuoti į skilvelių virpėjimą ir sukelti staigią mirtį. Polimorfinės skilvelių tachikardijos rizika didėja ilgėjant QT intervalui, tačiau šis ryšys nėra linijinis. Teigiama, kad aritmijos dažniau kyla, kai dėl vartojamo vaisto QTc pailgėja nuo pradinės trukmės daugiau kaip 60 ms, kai QTc ar nekoreguoto QT (esant bradikardijai) trukmė yra daugiau kaip

1 lentelė. Standartinės QTc intervalo (Bazett korekcija) trukmės pasiūlytos Patentuotų medicinos produktų komiteto (8)

QT intervalo trukmė	Moterys (ms)	Vyrai (ms)
Normali	<450	<430
Ribinė	451–470	431–450
Pailgėjusi	>470	>450

500 ms. Iš registruotų polimorfines skilvelių tachikardijos atvejų ligoniai, kuriems QT trukmė buvo ilgesnė nei 500 ms, sudarė 80,2 proc., kurių QTc buvo ilgesnė nei 500 ms – 92,2 proc. Staigios mirties rizikai įtakos turi ir QT intervalų trukmių dispersija EKG: kai ji 12-kos derivacijų EKG yra didesnė nei 100 proc. (40–60 ms trukmės dispersija yra normali) (2, 4–11).

QT intervalo pailgėjimo mechanizmas (7–9, 12–14)

QT ilgėja dėl specifinės kalio kanalų blokados, ypač dėl uždelstos rektifikuotos kalio srovės greitai aktyvuojamo komponento selektyvios blokados (I_{Kr}). Šis kanalas molekuliniam lygmenyje susijęs su organizme esančiu genu (angl. *HERG – human ether-a-go-go related gene*). Kalio kanalų blokavimas ilgina veikimo potencialo trukmę, o tai prailgina efektyvų refrakterinį laikotarpį. Kalio kanalų blokavimas ir repoliarizacijos ilgėjimas sudaro palankias sąlygas membranų oscilacijų atsiradimui širdyje, t. y. ankstyvajai podedepoliarizacijai kilti. Ankstyvoji podedepoliarizacija nutraukia skilvelių raumens ląstelių veikimo potencialo trečiąją fazę (ryškėjančią bradikardijos metu) ir plisdama gali sukelti polimorfine skilvelių tachikardiją. Skilvelių susitraukimo dažnis tuomet būna 150–300 k/min. Šios ankstyvosios depoliarizacijos koreliuoja su dvikupriniais arba bifaziniais T, T-U danteliais EKG. Podedepoliarizacijai kilti įtakos turi ir minėtos QT intervalo trukmės variacijos tarp EKG derivacijų – QT dispersijos (padidėjusios repoliarizacijos dispersijos) fenomenas. Be to, manoma, kad 5–10 proc. žmonių, kuriems vaistai ilgina QT, turi įgimtų genų mutacijų, kanalopatijų, kaip ir įgimtų ilgo QT sindromo atvejais. Tokiems žmonėms, vartojantiems vaistus, ilginančius QTc, tartum kyla įgimto ilgo QT sindromo jatrogeninė reprodukcija.

Vaistai, ilginantys QTc

Vaistų, ilginančių QTc, yra daug (2 lentelė) ir jų poveikis, ilginantis QT intervalo trukmę, varijuoja.

Antiaritminiai vaistai (2, 6, 7, 12, 15–23)

Visi minėti IA ir III klasių pagal Vaughan-Williams klasifikaciją vaistai (1 lentelė) blokuoja I_{Kr} kanalus (tik prokainamidas ir dizopiramidas silpnai), ilgina QTc, tačiau jų rizika sukelti polimorfine skilvelių tachikardiją yra labai skirtinga. Didžiausią galimybę ją sukelti turi chinidinas (2–8,8 proc.) ir sotalolis (1,8–4,8 proc.), mažiausią – amiodaronas (<1 proc.), azimilidas (<0,5 proc.). Tai susiję su tuo, kad abu šie vaistai blokuoja ir kitus kalio, natrio, kalcio kanalus, be to, skirtingai endokarde, epikarde, midmiokarde ir Purkinjė skaidulose. Amiodaronas turi ir beta ir alfa adrenoreceptorius blokuojančių savybių. Jis sukuria didelį miokardo elektrinį

homogeniškumą. Nors amiodaronas sukelia bradikardiją ir ilgina QT iki 500–700 ms, bet polimorfine skilvelių tachikardiją sukelia itin retai, be to, dar pats slopina III klasės antiaritminių vaistų aritmogeninį poveikį. Kitų III klasės antiaritmikų galimybė sukelti polimorfine skilvelių tachikardiją nurodoma tokia: dofetilido – 3 proc., ibutilido – 3,5 proc.

Antiangininiai (22, 24)

Naujas šios grupės vaistas ranolazinas dėl I_{Kr} blokados vidutiniškai ilgina QT. Tačiau aritmijų pavojaus nesukelia, nes blokuoja ir vėlyvuosius natrio, kalcio kanalus ir kalio kanalų lėtąjį komponentą. Ilgina veikimo potencialo trukmę epikarde, bet trumpina midmiokardo ląstelėse, nekeičia arba mažina transmuralinę repoliarizacijos dispersiją. Todėl turi ir antiaritminių savybių, slopina aritmogeninį poveikį vaistų, ilginančių QT. Ranolazinas nežymiai retina širdies susitraukimo dažnį ir nemažina kraujospūdžio.

Antibiotikai (5, 7, 10, 12, 15, 18, 23, 25–28)

Makrolidai ir fluorochinolonai (2 lentelė) blokuoja I_{Kr} ir ilgina QT. Tačiau QT ilginantis poveikis ir kartu aritmogeninis poveikis nevienodi. Iš chinolonų labiausiai QT ilgina sparfloksacinas (15 ms), grepafloksacinas (11 ms). Todėl jie JAV nevertojami. Kitų chinolonų rizika sukelti polimorfine skilvelių tachikardiją yra labai maža: ciprofloksacinas (QT ilgina <2 ms) skirtas daugiau kaip 250 mln. ligonių, o polimorfine skilvelių tachikardiją sukėlė tik vienam ligoniui iš 1 mln., levofloksacinas (ilgina QT 5–6 ms) – atitinkamai 15 mln. ir mažiau nei vienam ligoniui iš 1 mln. Todėl teigiama, kad, nesant kitų proaritmijos veiksnių, abu minėti antibiotikai beveik neturi didesnio poveikio QT trukmei ir yra saugūs.

Iš makrolidų didžiausią poveikį skilvelių repoliarizacijai turi eritromicinas, ypač jei jis vartojamas didelėmis dozėmis į veną. Jis staigios mirties dažnį didina du kartus. Klaritromicinas taip pat ilgina QT ir didina aritmijų riziką. Azitromicinas šio poveikio neturi. Eritromiciną, klaritromiciną nereiktų skirti ligoniams, jau vartojantiems vaistus, ilginančius QT. Be to, šie antibiotikai, slopindami citochromo P-450 izofermentą 3A4 (CYP 3A4), slopina vaistų, kurie priklauso nuo šio izofermento, metabolizmą, sąlygoja jų akumuliaciją bei sustiprina jų šalutinius poveikius, pvz., cisapridas, astemizolis, chinidinas, terfenadinas (1 lentelė), kurie ir taip ilgina QT.

Antipsichoziniai (5, 8, 10, 15, 21, 23, 26, 29, 30)

Tarp visų vaistų, ilginančių QT, šiems vaistams, skiriamas ypatingas dėmesys, nes staigios mirties dažnis psichikos ligomis sergantiems ligoniams, var-

2 lentelė. Vaistai, susiję su QT pailgėjimu (8)

Vaistai	Vaisto pavadinimas	Vaistai	Vaisto pavadinimas
Antiaritminiai	<i>I A klasė</i> Dizopiramidas Prokainamidas Chinidinas	Kalio antagonistai	Prenilaminas* Terodilinas*
	<i>III klasė</i> Amiodaronas Bretiliumas Dofetilidas Ibutilidas Azimilidas Sotalolis (d, l)	Įvairūs nepsichotropiniai	Cisapridas* Probucolis
		Tricikliai ir su jais susiję antidepresantai	Amitriptilinas ^{vv} Klomipraminas ^{vv} Desipraminas ^v Doksepinas ^{vv} Imipraminas ^{vv} Maprotilinas ^{vvv} Nortriptilinas ^v
Antihistamininiai	Astemizolis* Terfenadinas**	Tipiški antipsichoziniai	Chlorpromazinas Droperidolis* Flufenazinas Haloperidolis Mezoridazinas Pimozidas Sulpiridas Tioridazinas Trifloperazinas
Antimikrobiniai	<i>Floročinolonai, antibiotikai</i> Grepafloksacinas Levofloksacinas Sparfloksacinas	Atipiški antipsichoziniai	Sertindolas*** Ziprasidonas
	<i>Makrolidiniai antibiotikai</i> Klaritromicinas Eritromicinas		
	<i>Priešgrybeliniai imidazolinai</i> Ketokonazolis	Įvairūs psichotro- piniai vaistai	Chloralhidratas Litis
	<i>Vaistai nuo maliarijos</i> Chlorochinas Halofantrinas Chininas		
	<i>Įvairūs antimikrobiniai</i> Kotrimoksazolis Pentamidinas Spiramicinas		

Pastaba: vaisto vartojimas nutrauktas * – Jungtinėje Karalystėje, ** – JAV, *** – sustabdytas Europoje.

^v – pirmos kartos tricikliai antidepresantai (antriniai aminorai); ^{vv} – pirmos kartos tricikliai antidepresantai (tretiniai aminorai); ^{vvv} – antros kartos tetracikliniai antidepresantai.

tojantiems juos, yra beveik du kartus didesnis nei bendrojoje populiacijoje.

EKG pokyčiai ir staigios mirties atvejai nuo antipsichozinių vaistų pastebėti 1960 m. Priežastinis jų ryšys aprašytas Amerikos psichiatrų asociacijos (1987) ir Britanijos psichiatrų kolegijos (1997).

Amisulpridas, klozapinas, flupentiksolis, flufenazinas, haloperidolis, melperonas, olanzapinas, perfenazinas, pimozidas, kvetiapienas, risperidonas, sulpiridas, tioridazinas, ziprasidonas – visi ilgina QT, mažiausiai (4 ms) – risperidonas, daugiausia (30 ms) tioridazinas. Todėl 2000 m. Jungtinėje Karalystėje priimti atskiri reikalavimai tioridazino skyrimui, nurodytos kontrain-

dikacijos jo vartojimui arba gydymo, skiriant šį vaistą, tęsimui. QT pailgėjimas priklauso nuo antipsichozinių vaistų dozės (ypač chlorpromazino). Haloperidolis žymiai ilgina QT, tačiau aritmijų rizika kiek mažesnė nei vartojant tioridaziną.

Ličio kiekis serume koreliuoja su QT pailgėjimu. 1993–1999 m. vaistų gamintojai informuoti apie 72 atvejus QT pailgėjimo, grėsmingų skilvelių aritmijų ar staigios mirties nuo droperidolio. Todėl Jungtinė Karalystė droperidolio vartojimą 2001 m. kovo 31 d. nutraukė. Pimozido rizika sukelti polimorfine skilvelių tachikardiją yra didelė, todėl JAV ir Jungtinėje Karalystėje ligoniams, vartojantiems šį vaistą, privalu periodi-

kai rašyti ir įvertinti EKG. Pailgėjus QT, gydymas pimozidu nutraukiamas arba tęsiamas, bet ligonis guli ligoninėje.

Antidepresantai (5, 7, 10, 15, 21, 23, 26, 31)

Amitriptilinas, klomipraminas, dezipraminas, doksepinas, imipraminas. Sertralino terapinės dozės QT neilgina, tik toksinės. Nepalankiausi yra tricikliai antidepresantai.

Vaistai, vartojami anestezijai (10, 15, 18, 21, 25)

Ilgina QT: enfluranas, fentanilis, halotanas, izofluranas, ketaminas, tiopentalis.

Poveikio QT trukmei neturi: sufentanilis, sevofluranas, propofolis, pentobarbitalis.

Antiemetikai (10, 15, 21)

Dolasetronas, granisetronas ir ondansetronas ilgina QT.

Vaistai nuo migrenos (12, 15)

Naratriptanas, sumatriptanas ir zolmitriptanas ilgina QT.

Priešgrybeliniai vaistai (5, 7, 10, 15, 26, 32)

Azolo grupės vaistai: ketokonazolis, itrakonazolis ir flukonazolis mažai turi įtakos QT trukmei, tačiau, vartojami su vaistais, ilginančiais QT intervalą, gali labai sustiprinti pastarųjų poveikį. Ketokonazolis, itrakonazolis yra galingi citochromo P450 3A4 inhibitoriai, o šis fermentas kepenyse metabolizuoja daugelį vaistų. Kai priešgrybeliniai vaistai vartojami kartu su vaistais, metabolizuojamais šios sistemos, jų kiekis kraujyje labai padidėja, padidėja ir aritmijų pavojus. Dauguma staigios mirties atvejų užfiksuota vartojant cisapridą, astemizolį, chinidiną, terfenadiną kartu su azolo grupės priešgrybeliniais vaistais.

Vaistai nuo maliarijos (15, 33)

Šie vaistai (dauguma jų) ilgina QT, tačiau nevienodai. Amodiachinas QT intervalo trukmės beveik nekeičia, o halofantrinas ją gerokai ilgina. Ilgina QT ir chlorochinas, meflochinas, chininas.

Antihistamininiai vaistai (15, 21, 23, 64)

QT ilgina: astemizolis, terfenadinas, azelastinas, emedastinas, loratadinas, mizolastinas; QT intervalo nekeičia: cetirizinas, chlorfeniraminas, ciproheptadinas, difenhidraminas (toksinės dozės ilgina QT), ebastinas, prometazinas, loratadinas ir kt.

Sintetinis opioidas (23, 35)

Metadonas ilgina QT. Jei ligonis kartu vartoja kokainą, tai QT pailgėjimas dar didesnis. Metadonas

metabolizuojamas hepatinio citochromo P450 sistemos izofermento CYP 3A4, tai kartu vartojami vaistai, kuriuos taip pat metabolizuoja ši sistema, sustiprins metadono ilginantį QT poveikį.

Ilgina QT ir *antineoplastinis* vaistas tamoksifenas, *antispastinis* terodilinas, *antilipeminis* probukolis, *hormonai* fludrokortizonas, vazopresinas, *imunosupresinis* takrolimas, *sedacinis ir hipnotikas* chloralhidratas, *kalcio kanalų blokatorius* bepridilis, *diuretikas* indapamidas, *manijas slopinantis* litis (5, 12, 15, 21, 26, 30).

Kiti vaistai (neturi aiškaus ryšio su kokia nors vaistų klase), ilginantys QT.

Tai cisapridas, ipecac (virškinamojo trakto prokinetikai), foskarnetas, halofantrinas, moeksiprilis, oktreotidas, pentamidinas, probukolis ir tizanidinas. Kai kurie serotonino agonistai triptano klasės (sumatriptanas, naratriptanas, zolmitriptanas) taip pat susiję su polimorfines skilvelių tachikardijos sukėlimo rizika.

Arseno trioksidas, vartojamas ūminės promielocitinės leukemijos gydymui, žymiai ilgina QT ir dažnai sukelia skilvelines aritmijas.

Pentamidas taip pat žymiai ilgina QT ir sąlygoja aritmijas (5, 7, 10, 15, 21, 26, 36).

Kitos QT intervalą ilginančios priežastys

Įgimti ilgo QT sindromai (Jervell ir Lange – Nielsen bei Romano-Ward); hipokalemija, hipomagnezemija, hipokalcemija; hipotermija (šerdinė kūno $t^{\circ} < 33^{\circ}C$); neurologinės priežastys, ypač kraujosruvos smegenyse; toksinai (arsenas, floras); augaluose, žolėse randamas alkaloidas akonitinas; kokaino krekas (3, 6, 7, 11, 18, 23).

Daug vaistų gali ilginti QT trukmę, bet polimorfines skilvelių tachikardijos, staigios mirties rizika yra minimali, jei nėra kitų rizikos veiksnių.

Aritmijų rizikos veiksniai

Nefarmakologiniai veiksniai (2, 6–8, 10, 12, 13, 17, 29, 37)

- *Įgimti ilgo QT sindromai* – tai įgimtos širdies jonų kanalopatijos mažiausiai dėl septynių pakitusių genų.
- *Individuali predispozicija*. Ji tokia egzistuoja, nes tas pats vaistas ir tokios pačios jo dozės kiekvienam ligoniui QT ilgina nevienodai. Be to, QT pailgėjimas ne visuomet koreliuoja su kilusia polimorfine skilvelių tachikardija. Ligoniu, kuriam vienas vaistas sukėlė polimorfine skilvelių tachikardiją, yra didesnė rizika ir kitam vaistui, ilginančiam QT.

Kai kuriems ligoniams ši predispozicija gali sietis su genetiniais veiksniais, t. y. genų, kurie koduoja širdies jonų kanalus, mutacijomis. Galima ir idiosinkrazinė reakcija į vaistus.

- *Širdies patologija.* Širdies hipertrofija, širdies nepakankamumas didina vaistų, ilginančių QT, tikimybę sukelti polimorfines skilvelių tachikardiją, nes abi patologijos slopina I_{Kr} ir ilgina veikimo potencialą. Kitas rizikos veiksnys yra bradikardija, nes jos metu ilgėja repoliarizacijos fazė. Išeminė širdies liga taip pat yra proaritmijos rizikos veiksnys.
 - *Elektrolitų balanso sutrikimai.* Hipokalemija, hipomagnezemija, hipokalcemija ilgina QT ir didina aritmijų riziką.
 - *Vaistų perdozavimas* dažniausiai galimas dėl suicidinių bandymų, taip pat gali perdozuoti psichikos ligomis sergantys ligoniai. Skilvelinės aritmijos ypač dažnos dėl antipsichozinių vaistų, ilginančių QT (tioridazinas, haloperidolis, sulpiridas, mezoridazinas, pimozidas, chlorpromazinas ir kt.), perdozavimo.
 - *Moteriškoji lytis* (4, 19, 38). Moterims vaistai polimorfines skilvelių tachikardiją sukelia beveik tris kartus dažniau nei vyrams. Kadangi tas skirtumas būdingas tik 18–40 metų žmonėms, manoma, kad tam įtakos turi estrogenų poveikis K⁺ kanalams. Androgenai trumpina QT ir mažina vaistų poveikį QT trukmei. Vyrų ir QTc yra apie 15–20 ms trumpesnis nei moterų.
 - *Fizinės įtampos ir psichologiniai stresai* didina staigios mirties riziką ir bendrojoje populiacijoje. Stresai didina epinefrino ir norepinefrino kiekį kraujyje, o tai sąlygoja miokardo elektrinį nestabilumą ir grėsmingų skilvelinių aritmijų galimybę.
 - *Piktnaudžiavimas alkoholiniais gėrimais, kokainu* ilgina QT. Be to, kokainas sukelia ir vainikinių širdies arterijų spazmus.
 - *Kiti rizikos veiksniai.* Esant inkstų ar kepenų nepakankamumui, vaistų kiekis serume ir kartu jų kardiotoksinis veikimas gali sustiprėti. Ši įtaka vais-tams varijuoja dėl skirtingo jų metabolizmo bei eliminacijos.
- Svarbus kepenų citochromo P450 (CYP) fermento sistemos genetinis polimorfizmas, pvz., 7–10 proc. kaukaziečių turi fermento CYP 2D6 stygių. Jeigu vaistas, kaip tioridazinas, metabolizuojamas šiuo keliu, tai vaisto kiekis kraujyje ir aritmijų rizika labai padidėja.
- *Rečiau minimi rizikos veiksniai:* amžius daugiau kaip 65 metų, centrinės autonominės nervų sistemos sutrikimai, mažo kaloringumo dieta, simpatomimetikų vartojimas, nuo insulino priklausomas diabetas.

Farmakologiniai rizikos veiksniai (6–8, 27, 32, 39)

Farmakokinetinė sąveika. Dalis vaistų, ilginančių

QT, metabolizuojami specifinių CYP fermentų. Šiuos vaistus vartojant kartu su vaistais, slopinančiais šią sistemą, pirmųjų kiekis kraujyje labai padidėja. Tuomet labiau ilgėja QT trukmė, dažnesnės aritmijos, net staigi mirtis. Pavyzdžiui, žarnyno motoriką stimuliuojančio cisaprido, antihistamininio terfenadino, antipsichozinio ziprasidono metabolizmas priklauso nuo CYP 3A4 izofermento sistemos. Vieni šie vaistai tik vidutiniškai ilgina QT. Tačiau, skyrus juos kartu su CYP 3A4 inhibitoriais (ketokonazolis, imidazolis, makrolidiniai antibiotikai, greipfrutų sultys), jie labai pailgina QT inter-valą. Antipsichozinį pimozidą be CYP 3A4 metabolizuoja ir CYP 2D6, o tioridaziną – tik CYP 2D6, CYP 2D6 inhibitoriai yra selektyvūs serotonino inhibitoriai, tricikliai antidepresantai, beta adrenoreceptorių blokatoriai, todėl šių vaistų deriniai labai ilgina QT ir didina staigios mirties riziką.

Farmakodinaminė sąveika galima, kai skiriami keli vaistai, ilginantys QT, pvz., imipraminas su chlorpromazinu ar tioridazinu ir t. t.

Polimorfines skilvelių tachikardijos gydymas (3, 11, 17, 18, 23, 40, 41)

Gydymas vaistais, ilginančiais QT, nutraukiamas.

- Į veną švirkščijama magnio sulfato 2–5 g per 30–60 sek. Tolesnis magnio dozavimas priklauso nuo lagonio būklės.
- Bradikardijos atveju širdies susitraukimų dažnis didinamas laikina elektrine prieširdžių skilvelių stimuliacija ar izoproterenolio (izopropilnoradrenalino gr.) infuzijomis.
- Koreguojami (jei jų yra) elektrolitų (K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺) sutrikimai.
- Pagal galimybę koreguojami rizikos veiksniai.

Retai minima elektrinė širdies defibriliacija, fenitoinas, lidokainas, beta adrenoreceptorių blokatoriai (pradėtos elektrinės širdies stimuliacijos metu).

Norint išvengti *skilvelių aritmijų, staigios mirties,* gydant lagonius QT ilginančiais vaistais, *rekomenduojama* (7, 8, 17, 19, 22, 37):

- Užrašyti EKG prieš gydymą ir įvertinti QTc trukmę bei QT dispersiją. Pradėjus gydyti, reikia vėl įvertinti vaistų poveikį QT trukmei. Vėliau EKG vertinama pakartotinai, jei atsiranda minėtų rizikos veiksnių.
- Identifikuoti lagonius, kuriems yra didesnė polimorfines skilvelių tachikardijos rizika (igimti ilgo QT sindromai, aritmijos, alpimai anamnezėje, išeminė širdies liga, kardiomiopatijos ir (ar) lėtinis širdies nepakankamumas). Tuomet nereiktų viršyti rekomenduojamų dozių ar skirti nors kiek mažesnes.

- Moterims, dėl joms didesnės polimorfinės skilvelių tachikardijos rizikos, reikia itin rūpestingai apsvarstyti gydymui skiriamų antidepresantų, anti- psichozinių, antiaritminių vaistų ir (ar) antibiotikų skyrimą.
 - Prisiminti vaistų, ilginančių QT, galimą farmakokinetinę bei farmakodinaminę sąveiką.
 - Gydant QT intervalą ilginančiais vaistais, reikia užtikrinti normalų kalio, magnio kiekį kraujo serume.
 - Kompleksinių, ypač antiaritminių, antipsichozinių gydymą ilginančiais QT vaistais tikslinga pradėti stacionare, nes polimorfine skilvelių tachikardija dažniausiai kyla pirmomis gydymo dienomis arba pirmąją savaitę.
 - Būtina EKG analizė, jei ligoniui, gydomam QT ilginančiais vaistais, atsiranda širdies permušimai, galvos svaigimas, alpimas.
- Kilus polimorfinei skilvelių tachikardijai, gydymą tokiais vaistais reikia nutraukti.
- Polimorfine skilvelių tachikardija dažniau įvyksta, kai QTc pailgėja daugiau kaip 500 ms ar kai QT pailgėja 60 ms ar daugiau nuo pradinės trukmės.

Išvada

Labai svarbu prisiminti, kad tarp staigios mirties priežasčių yra ir QT intervalo pailgėjimo sindromas. Vaistų, ilginančių QTc, yra daug. Tą būtina žinoti gydytojams, nes tokius vaistus vartoja labai daug žmonių. Grėsmingas skilvelines aritmijas gali sukelti ir atskiri šie vaistai, ypač jų sąveika.

QTc-prolonging drugs and the risk of sudden death

Dagmara Reingardienė, Jolita Vilčinskaitė¹

Department of Intensive Therapy, Kaunas University of Medicine,

¹Clinic of Intensive Therapy, Kaunas University of Medicine Hospital, Lithuania

Key words: acquired long QT syndrome; drug-related QTc prolongation; *torsades de pointes*, sudden death.

Summary. Various drugs can be associated with QT prolongation. A prolonged QT interval leads to an increased risk for the development of ventricular tachyarrhythmias, particularly polymorphic ventricular tachycardia (*torsades de pointes*). Polymorphic arrhythmia may rapidly develop into ventricular fibrillation and cause sudden death. *Torsades de pointes* is classically associated with early depolarization. This review article discusses the mechanisms of QTc prolongation and triggering factors for proarrhythmia, drugs that prolong QT interval (class III antiarrhythmic agents, antimicrobial agents – fluoroquinolone and macrolide antibiotics, antipsychotic and antidepressant drugs, agents used in general anesthesia, antimycotics, and several other drugs), nonpharmacological and pharmacological risk factors for arrhythmias (due to pharmacokinetic-pharmacodynamic interactions), the treatment and recommendations to prevent arrhythmia related to QT prolongation.

Correspondence to D. Reingardienė, Department of Intensive Therapy, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: minjan@sonex.lt

Literatūra

1. Sinha SK, Mehta D, Gomes JA. Prevention of sudden cardiac death. *The Mount Sinai J Med* 2005;72:1-9.
2. Priori SG, Aliot E, Blomstorm-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G et al. Task force on sudden cardiac death of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-450.
3. Brignole M, Alboni O, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001;22:1256-306.
4. Surawicz B. Torsades de pointes: unanswered questions. *J Nippon Med Sch* 2002;69:218-23.
5. Sheridan DJ. Drug-induced proarrhythmic effects: assessment of changes in QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:297-302.
6. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, Ruskin JN. The QT interval. *Prog in Cardiovasc Dis* 2001;43:1-45.
7. Cubeddu LX. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *Am J Therapeutics* 2003;10:452-7.
8. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62:1649-71.
9. Fitzgerald PT, Ackerman MJ. Drug-induced torsades de pointes: the evolving role of pharmacogenetics. *Heart Rhythm* 2005;2(2 Suppl):30-7.
10. Straus SMJM, Sturkenboom MCJM, Bleumink GS, Dicleman

- JP, Lei J, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26:2007-12.
11. Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J* 2002;143:7-14.
 12. Morissette P, Hreiche R, Turgeon J. Drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes. *Can J Cardiol* 2005;21:857-64.
 13. Aerssens J, Paulussen AD. Pharmacogenomics and acquired long QT syndrome. *Pharmacogenomics* 2005;6:259-70.
 14. Dilaveris PE. Molecular predictors of drug-induced prolongation of the QT interval. *Curr pre Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005;3:105-18.
 15. Drugs currently marketed in Australia associated with QT prolongation or torsade de pointes. Prepared by the Queensland Drug Information Centre 1 May 2001; Distributed in issue no 10, June 2001. Quality use of medicines bulletin, p. 2-4.
 16. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Pharmacological approaches in the treatment of atrial fibrillation. *Curr Medicinal Chemistry* 2004;11:13-28.
 17. Hohnloser SH. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: types, risks and management. *Am J Cardiol* 1997;80: 82-9.
 18. Meeder H, Vranckx P, Montgomery H, Price S. Clinical problems arrhythmia. A ESICM multidisciplinary distance learning programme for intensive care training. Brussels: Robert Clerebaut; 2005. p. 23-26.
 19. Wolbrette DL. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues. *Am J Cardiol* 2003;91:39-44.
 20. Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Amer Family Physician* 2003;68:2189-96.
 21. Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW. Critical care toxicology. USA: Elsevier Mosby; 2005.
 22. Singh BN, Wadhani N. Antiarrhythmic and proarrhythmic properties of QT-prolonging antianginal drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9(Suppl 1): 85-97.
 23. Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. Textbook of critical care. 5th ed. USA: Elsevier Saunders; 2005.
 24. Antzelevitch C, Belardinelli L, Wu L, Frasen H, Zygmunt AC, et al. Electrophysiologic properties and antiarrhythmic actions of a novel antianginal agent. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9(Suppl 1):65-83.
 25. White PF, Abrao J. Drug-induced prolongation of the QT interval: what's the point? *Anesthesiology* 2006;104:386-7.
 26. Haverkamp W, Breithardt G, Camm J, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1216-31.
 27. Nykamp DL, Blackmon CL, Schmidt PE, Roberson AG. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine, and fluoxetine. *Ann Pharmacother* 2005;39:543-6.
 28. Makaryus AN, Byrns K, Makaryus MN, Natarajan U, Singer C, Goldner B. Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on the QT interval: is this a significant "clinical" event? *Southern Med J* 2006; 99:52-56.
 29. Stollberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20: 243-51.
 30. Mamiya K, Sadanaga T, Sekita A, Nabeyama Y, Yao H, Yukawa E. Lithium concentration correlates with QTc in patients with psychosis. *J Electrocardiol* 2005;38:148-51.
 31. Boer RA, Dijk TH, Holman ND, Melle JP. QT interval prolongation after sertraline overdose: a case report. *BMC Emerg Med* 2005;5:5.
 32. Kounas SP, Letsas KP, Sideris A, Efraimidis M, Kardaras F. QT interval prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of metronidazole and amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:472-3.
 33. Traebert M, Dumotier B. Antimalarial drugs: QT prolongation and cardiac arrhythmias. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4: 421-31.
 34. Thakur AC, Aslam AK, Aslam AF, Vasavada BC, Sacchi TJ, et al. QT interval prolongation in diphenhydramine toxicity. *Intern J Cardiology* 2005;98:341-3.
 35. Sticherling C, Schaer BA, Ammann P, Maeder M, Osswald S. Methadone-induced torsade de pointes tachycardias. *Swiss Med Wkly* 2005;135:282-5.
 36. Kuczkowski KM. Crack cocaine-induced long QT interval syndrome in a parturient with recreational cocaine use. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:697-8.
 37. Slama TG. Minimizing the risk for QT interval prolongation. *J Fam Pract* 2005;(Suppl Jun):15-7.
 38. Hulot JS, Demolis JL, Riviere R, Strabach S et al. Influence of endogenous estrogens on QT interval duration. *Eur Heart J* 2003;24:1663-7.
 39. Lin BA, Juurlink DN. Drugs and the QT interval – caveat doctor. *N Engl J Med* 2004;351:1053-56.
 40. Part 6: Advanced cardiovascular life support section 5: pharmacology I: agents for arrhythmias. *Resuscitation* 2000;46: 135-153.
 41. Chinushi M, Sugiura H, Komura S, Hirono T, Izumi D, et al. Effects of intravenous magnesium in a prolonged QT interval model of polymorphic ventricular tachycardia focus on transmural ventricular repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:844-50.

Straipsnis gautas 2006 05 26, priimtas 2007 03 16

Received 26 May 2006, accepted 16 March 2007

Gydytojų dėmesiui

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>