

Polifarmācija un elektrokardiogrammas izvērtējuma nozīme

Silvija Hansone,
kardioloģe, Rīgas 1. slimnīca

Lekcija par šo tēmu nolasīta
LĀB reģionālajā starpdisciplinārajā konferencē
Talsos 2017. gada 27. maijā.

Īsumā

2017. gada 27. maijā Latvijas Ārstu biedrības reģionālajā starpdisciplinārajā konferencē Talsos nolasītajā lekcijā *Mūžsena un vienmēr jauna elektrokardiogramma* bija stāsts par vēstures līkločiem un simtgadīgās elektrokardiogrammas nezūdošo nozīmi mūsdienās. Ir zināms, ka ritma traucējumu un akūta koronārā sindroma gadījumā elektrokardiogramma ir zelta standarts.

Lekcijā tikai nedaudz pieskāros polifarmācijas problēmai un elektrokardiogrāfijas lomai medikamentu ietekmes izvērtēšanā, kas ļautu izvairīties no dzīvībai bīstamiem sirds ritma traucējumiem.

Problēmas, kas saistītas ar polifarmāciju – vairāku medikamentu līdztekus nozīmēšanu un lietošanu –, skar jebkuru medicīnas speciālistu, tāpēc šajā rakstā nelieels atgādinājums par to un problēmas risinājuma iespējas kā no literatūras, tā no praktiskās pieredzes skata punkta.

Atskats vēsturē

Elektrokardiogrammas pieteikums 19. un 20. gadsimta mijā nenoliedzami saistīms ar holandiešu fiziologa Vilema Einthovena (*Willem Einthoven*, 1860–1927) vārdu, bet tās pirmsākumi izsekojami krietiņagrāk. Vēsturnieki piemin Renē Dekarta (1596–1650) vārdu, kuru Einthovens uzskatīja par savu skolotāju matemātikā. [4]

Jāpiemin Einthovena laikabiedrs britu fiziologs Ogastuss D. Volers (*Augustus D. Waller*, 1856–1922), kas 1887. gadā ar kapilāru elektrometru pirmsākums reģistrēja sirds elektrisko aktivitāti cilvēkam, iegūstot divus vīlnus, ko markē V1 un V2 (lat. *ventricularum*). Šo pierakstu Volers nosauca par elektrogrammu, vēlāk par kardiogrammu. [5]

Savukārt Einthovens 1893. gadā sāka lietot terminu *elektrokardiogramma*. Ar uzlabotu elektrometru viņš ieguva elektrokardiogrammas līkni ar četrām novirzēm, ko apzīmē ar ABCD. Izmantojot matemātikas formulas, tika iegūta līkne ar piecām novirzēm, ko apzīmē ar PQRST, kas sasaucas ar R. Dekarta koordinātu sistēmā lietotajiem latīņu alfabēta burtiem. [4, 5]

O. Volers līdz 1917. gadam publicēja 2000 kardiogrammu pierakstus ar sirdsdarbības traucējumiem, lai gan nebija pārliecināts, ka kardiogramma būs noderīga klīniskajā praksē. Šodien mēs redzam gluži pretejo.

Pirma reizi īpašu polimorfas kambaru takardijas formu *torsades de pointes* (TdP) 1966. gadā aprakstīja franču internists Fransuā Desertēns (*Francois Dessertenne*). Tulkojot no franču valodas, *torsades de pointes* nozīmē punktu savīšanos. EKG redzam platu QRS tahikardijs 160–240 reizes min. ar nepārtraukti mainīgu QRS kompleksu morfoloģiju, amplitūdu un polaritāti, kuri vijas ap izoelektrisko līniju. [3, 7] Skat. 1. attēlu.

Kad Desertēns pirmo reizi aprakstīja TdP, viņš nezināja, ka ir daudzi šīs aritmijas cēloņi – kā iedzīmti, tā iegūti kambaru re-polarizācijas traucējumi ar pagarinātu QT izpausmi EKG [7]. Lai gan kopš 1950. ga-

da medicīnā lietoja prokainamīdu, kopš 1961. gada droperidolu un amiodaronu un bija zināmi tricikliskie antidepresanti, nebija zināms, ka biežākais iegūta pagarināta QT iemesls būs medikamenti.

QT intervāls EKG

QT nosaka no QRS kompleksa sākuma līdz T vīļa beigām. Ja reģistrējas U vīlnis, to neiekļauj QT intervāla mērījumos. QT intervālu iesaka mērīt novadījumos, kur ir izteiktāks T vīlnis un parasti nav U vīļa (II, aVL vai V₂ – V₄). Ja T vīļa beigu daļu grūti noteikt, novelk tangentī caur T vīļa straujāko lejupejošo daļu. Šīs līnijas krustojumu ar izoelektrisko līniju var uzskatīt par T vīļa beigām. [3] Skat. 2. attēlu.

QT intervālam ir liela variabilitāte. Tas mainās atkarībā no sirdsdarbības frekvences, dzimuma, vecuma u.c. Pastāv vairākas formulas, ko izmanto, lai novērtētu sirdsdarbības frekvences koriģētu QTk. H. Bazē (*H.C. Bazett*) 1920. gadā radīja vienkāršu formulu, kura korekti darbojas, ja sirdsdarbības frekvence ir 60–100 reizes minūtē. Normāls QTk pieaugušajiem ir 360–470 ms vīriešiem un 360–480 ms sievietēm. [3, 4, 7] QTk kalkulāciju var veikt [www.mdcalc.com.qtc](http://mdcalc.com.qtc).

QTk pagarināšanās un TdP risks

TdP ir katastrofāls notikums, kas ātri pāriet kambaru fibrilācijā un izraisa pēkšņu

kardiālu nāvi. Tikai retumis TdP ir nestabila un pāriet spontāni. [1]

TdP incidence vispārējā populācijā skaidri nav zināma, bet saistībā ar medikamentu lietošanu, kas pagarinā QTk, tā svārstīs no 2% līdz 12% atkarībā no medikamenta devas un citiem riska faktoriem. Pacientiem, kas hospitalizēti intensīvās terapijas nodaļā, TdP incidence var sasniegt 24–28%, jo šiem pacientiem ir vairāki riska faktori un iepriekš pagarināts QTk. [9]

Tiek uzskatīts, ka QTk ir neprecīzs marķieris proaritmiskā riska noteikšanai un literatūras dati ir pretrunīgi. Par nozīmīgu QTk pagarināšanos, kas draud ar TdP, uzskata ≥ 500 ms, tomēr ne katram QTk intervāla pagarināšanās saistīs ar TdP.

2,5% veselā populācijā QTc ir pagarināts bez kambaru aritmiju riska. Nav definēta QTk garuma robeža, kas ir kambaru aritmijas riska robeža. Nozīmīga loma ir QTk dispersitātei, kas atspoguļo garākā un īsākā QTk starpību EKG novadījumos. [2, 3, 10]

Medikamentu raksturojums, kas saistīti ar QTk pagarināšanos un TdP

Iz zināmi trīs medikamentu mijiedarbības mehānismi, kas palielina QTk pagarināšanās risku.

- Farmakodinamiska mijiedarbība, ja vienlaikus lieto vairākus medikamentus, kas pagarinā QTk.

1. attēls | *Torsades de pointes. Iepriekšējā EKG ar sinusa ritmu QTk 580 ms*



- Farmakokinētiska mijiedarbība – medikamenti, kas inhibē CYP3A4 vai CYP2D6 enzīmus, ietekmē to medikamentu metabolismu, kas pagarina QT_k. Piemēram, eritromicīna (inhibē CYP3A4) nozīmēšana pacientam, kas lieto amiodaronu (pagarina QT_k).
- Elektrolītu disbalanss – hipokaliēmija, hipomagnēmija, hipokalcēmija palielina QT_k pagarināšanās risku. [7, 10]

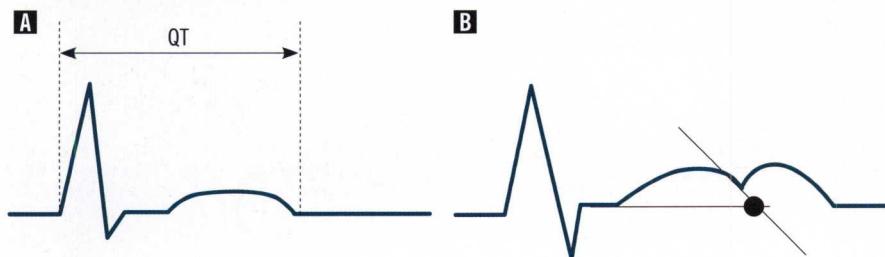
Nozīme ir tam, cik medikaments pagarina QT_k, salīdzinot ar sākotnējo QT_k. Bažas nerada 5 ms QT_k pagarinājums. 20 ms pagarinājumam nav pārliecinošs TdP attīstības risks. TdP risks pieaug, ja QT_k pagarinās vairāk par 20 ms, bet QT_k pagarinājums par 60 ms un vairāk ir bīstams. QT_k pagarināšanās ir medikamenta devas atkarīga. Piemēram, citaloprāms 20 mg devā QT_k pagarina līdz 7,5 ms, bet 60 mg devā QT_k var pagarināties līdz 16,7 ms. [7, 10]

Pagarināts QT_k intervāls, īpaši ≥ 500 ms, jāuzskata par kontrindikāciju medikamentu nozīmēšanai, kas pagarina sirds kambaru repolarizāciju. Ja QT_k ir robežas no 440 ms līdz 500 ms, iesaka medikamenta devas korekciju vai alternatīva medikamenta nozīmēšanu. [10]

Iz zināmas apmēram 30 medikamentu grupas, kas pagarina QT_k. Meklējot informāciju, piemēram, www.torsades.net vai www.qtdrugs.org, atrodamas ziņas par:

- 19 antibiotikām;
- 4 pretsēnišu preparātiem;
- 9 antiaritmiskiem līdzekļiem;
- alfa blokatoriem;
- diurētiskiem līdzekļiem;
- antihipertensīviem līdzekļiem;
- 15 tricikliskiem un citiem antidepressantiem;
- 9 antipsihotiskajiem līdzekļiem;
- 8 gastrointestināliem vai pretvemšanas līdzekļiem;

2. attēls | QT intervāla mērišana EKG



[Adaptēts no profesora J. Jurgensonā lekcijas]

- 6 bronhodilatatoriem;
 - 7 narkotiskajām vielām;
 - kateholamīniem;
 - CNS stimulatoriem;
 - citiem medikamentiem. [11, 12]
- Ar nolūku nosaucu tikai medikamentu grupas, jo medikamentu saraksts ir dinamisks un katram speciālistam ir pienākums pārskatīt pacienta lietojamo medikamentu klāstu.

Piemēram, katrs no mums sastop pacientu perioperatīvi. Nopietnas pieejas raksturošanai cītešu anesteziologus: "QT intervāla izmaiņas EKG nav nekas neparasts. Tas bieži ir medikamentu izraisīts un var būt iemesls fatālai TdP. Perioperatīvi ir nepieciešama labi plānota un multidisciplināra pieeja." [6]

Cits piemērs no manas prakses – kad psihiatrs lūdz atkārtotu EKG kontroli pacientei ar bipolāri afektīviem traucējumiem terapijas korekcijas periodā.

QT_k pagarināšanās un TdP riska faktori

Zināmos riska faktorus var iedalīt nemodificējamos un potenciāli modificējamos riska faktorus.

Nemodificējamie riska faktori:

- iedzimts pagarināta QT sindroms;
- sievietes dzimums, kas saistīts ar estrogena ietekmi uz QT_k pagarināšanos pretejī testosteronam, kas saīsina QT_k un mazina TdP iespēju vīriešiem;
- vecums virs 65 gadiem palielina TdP risku vīriešiem sakarā ar seruma testosterona koncentrācijas samazināšanos un sievietēm sakarā ar samazinātu seruma progesterona līmeni.

Potenciāli modificējami riska faktori:

- sākotnēji QT_k ≥ 500 ms;
- QT_k pagarinājums ≥ 60 ms, salīdzinot ar QT_k pirms terapijas;
- vienlaikus vairāk par viena medikamenta

- nozīmēšana, kas ietekmē QT_k;
- sirds slimības (akūts miokarda infarkts, kreisā kambara hipertrofija, bradikardija, hroniska sirds mazspēja ar samazinātu izsviedes frakciju, ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem, nesen kupēta priekškambaru fibrilācija ar medikamentiem, kas pagarina QT_k);
- elektrolītu līdzsvara traucējumi (hipokaliēmija, hipomagnēmija, retāk hipokalcēmija);
- aknu un/vai nieru funkcijas traucējumi;
- vairogdziedzera slimības, biežāk hipotireoze. [1, 7, 10]

QT_k pagarināšanās riska kalkulācija

Riska faktori (vecums ≥ 68 gadi, sievietes dzimums, cilpas diurētisko līdzekļu lietošana) – par katru 1 punktu.

Riska faktori (seruma kālijs $\leq 3,5$ mmol/L, sākotnējais QT_k ≥ 450 ms pirms terapijas, akūts miokarda infarkts) – par katru 2 punkti.

Riska faktori (sirds mazspēja ar samazinātu izsviedes frakciju; nozīmēts viens medikaments, kas pagarina QT_k; nozīmēti divi vai vairāk medikamenti, kas pagarina QT_k; sepsē) – par katru 3 punkti.

Maksimālais punktu skaits ir 21. Zems risks, ja saskaitīti mazāk par 7 punktiem. Mērens risks – 7–10 punkti. Augsts risks – vairāk par 11 punktiem. [8]

Medikamentu izraisītas QT_k pagarināšanās un TdP riska samazināšanas ieteikumi

TdP risks ir atkarīgs no daudziem faktoriem. Riski un ieguvumi jāvērtē katram pacientam individuāli, sākot jebkura medikamenta lietošanu. Medikaments, kas ir nekaitīgs vienam pacietam, var būt bīstams citam.

- Pēc iespējas jāizvairās no medikamenta nozīmēšanas, kas pagarina QT_k, pacientiem ar QT_k ≥ 450 ms.
- Jāpārtrauc medikamenta lietošana, ja QT_k ≥ 500 ms.
- Jāsamazina deva vai jāpārtrauc medikamenta lietošana, ja QT_k pagarinājums ≥ 60 ms, salīdzinot ar QT_k pirms terapijas.
- Jāpārskata pacienta iepriekš lietotie medikamenti, nevajag steigties ar jaunu pievienošanu, un jāņem vērā medikamentu mijiedarbību.
- Pēc iespējas jācenšas nenozīmēt vairāk

par vienu medikamentu, kas pagarina QT_k.

- Jāuzturt seruma kālija, magnija un kalcijsa līmenis normas robežās.
- Jānovērtē nieru, aknu un vairogdziedzera funkcijas.
- Pēc iespējas jāizvairās no medikamenta nozīmēšanas, kas pagarina QT_k, pacientiem ar sirds mazspēju un samazinātu izsviedes frakciju, sevišķi < 20%.
- Nenozīmēt medikamentu, kas pagarina QT_k, pacientam, kuram bijusi medikamentu inducēta TdP.
- Nenozīmēt medikamentu, kas pagarina QT_k, pacientam, kuram diagnosticēts ieņemts pagarināta QT sindroms. [7, 10]

Rekomendācijas EKG monitorēšanai

- Ieteicams EKG veikt pirms medikamenta nozīmēšanas, terapijas korekcijas laikā un periodā, kad sasniegta medikamenta vēlamā deva
- Tāpat jārīkojas, ja nav citas alternatīvas kā nozīmēt divus medikamentus vienlaikus, kas pagarina QT_k, sevišķi pacientam ar riska faktoriem.
- Pacients ir nosūtāms izmeklēšanai, ja, lietojot medikamentu, kas pagarina QT_k, ir sirdsklauves, galvas reiboni un/vai saņemas zudums. Nereti šādas situācijas tiek vērtētas kā epilepsija, nozīmēti pret-epilepsijas medikamenti, kas vēl vairāk pagarina QT_k. [10]

Kopsavilkums

- Polifarmācija skar jebkuru medicīnas speciālistu un pacientu.
- Nesaskaņota medikamentu nozīmēšana rada dzīvībai bīstamas sekas.
- Medikamenti, kas dažādos ceļos maina sirds kambaru repolarizāciju, var izraisīt īpašu polimorfas kambaru tahikardijas formu *torsades de pointes*.
- Ir zināmi riska faktori, kas jāņem vērā visiem, nozīmējot medikamentu, kas pagarina QT_k.
- Nepieciešama riska faktoru modificešana un pacientu informēšana.
- EKG monitorēšanai ir neatsverama nozīme *torsades de pointes* riska mazināšanā.

Literatūra

1. J. Jirgensons, O.Kalējs. Sirds un asinsvadu sistēma un ar to saistītā slimības. Kliniskā medicīna. Medicīnas apgāds, 2010, 140-141.lpp.
2. O. Kalējs. Kritiskie sirds ritma un vadīšanas traucējumi. Latvijas Ārsts. 2012 [nr.6], 25.lpp.
3. A.Kalvelis. Kliniskā elektrokardioloģija. Nacionālais apgāds, 2008, 67.- 68.lpp.
4. Jenkins D.& Gerred St. A (not so) brief history of electrocardiography, ECG library.com
5. Hurst JW, Naming of the Waves in the ECG, With Brief Account of Their Genesis. Circulation.
6. 1998;98:1937-1942
7. Tisdale JE, et. al. Drug-induced QT interval prolongation and Torsades de Pointes. Can Pharm J. 2016. May;149(3):139-152.
8. 2013;6: 479-87. [Pub Med]
9. Pickham D.Helfenbein E, Shinn JA, et.al. High prevalence of QT interval prolongation in patients admitted to cardiac care units and frequency of subsequent administration of QT – interval prolonging drugs. Drug Saf 2012;35:459-70. [PubMed]
10. PostScriptExtra, Produced by NHS Greater Glasgow and Clyde Medicines Information Service, December, 2012.
11. www.torsades.net. List of Drugs to Avoid.
12. www.drug-interaction.org Combined list of drugs, that prolong QT and/ or cause Torsades de Pointes (TdP).