



پیشگیری و مدیریت عارضه طولانی شدن فاصله QTc ناشی از داروها

دکتر هلیا عزیزی^۱، دکتر بیتا شهرامی^۲، دکتر سیده غزاله عصار^۱

۱- دستیار داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

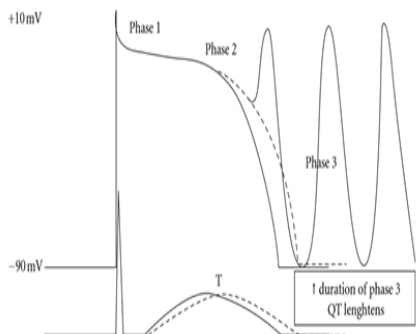
مقدمه

نوار قلب و تایید $QTc=510ms$ ، تشخیص طولانی شدن فاصله QTc^1 ناشی از دارو را برای ایشان مطرح کردند. به همین دلیل در این مقاله مروری به شناخت پاتوفیزیولوژی طولانی شدن فاصله QTc ناشی از داروها، عوامل خطر، علایم آن و سپس اتخاذ قدم به قدم رویکرد دارو درمانی مناسب برای بیمار تا پاسخ دهی مناسب و مدیریت طولانی شدن فاصله QTc ناشی از داروها پرداخته می‌شود. طولانی شدن فاصله QTc یک اختلال

بیمار خانم ۷۴ ساله مورد شناخته شده افسردگی، دیابت، فشار خون و فیبریلاسیون دهلیزی که تحت درمان با آمیودارون، کارودیلول، ریواروکسابان، فروزماید، متفورمین، اتورواستاتین و سیتالوپرام می‌باشد. بیمار با شکایت هیپوکالمی (پتاسیم = 4.3 mmol/Lit)، هیپومیزیمی (منیزیم = 8.1 mmol/Lit)، ضعف، بی‌حالی، سبکی سر و علایم پره سنکوب به مرکز درمانی مراجعه کردند و تیم معالج بعد از بررسی علایم حیاتی، شدت علایم و

تنظیم مقدار مصرف داروها در نارسایی کبدی و یا کلیوی، تنظیم سرعت انفوزیون وریدی داروها و در ادامه تصمیم گیری درخصوص جایگزین کردن یک داروی مؤثر و مناسب به جای داروی متهم با عارضه طولانی شدن مدت QTc می‌باشد. دقت کنید که شروع دارودرمانی باید در اسرع وقت انجام پذیرد تا بهترین نتایج درمانی حاصل گردد.

پتانسیل عمل سلول‌های بطنی

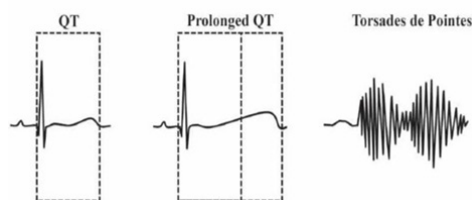


شکل ۲- پتانسیل عمل سلول‌های بطنی

برای متوجه شدن مفهوم طولانی شدن فاصله QTc، پتانسیل عمل سلول‌های بطنی را مشاهده کنید (شکل ۲). به ترتیب فاز صفر شامل دپولاریزاسیون سریع ناشی از ورود یون‌های سدیم، فاز ۱ نشان دهنده خروج تدریجی یون کلر و پتاسیم، فاز ۲ نمایانگر توازن ورود کلیسم به داخل و خروج پتاسیم، فاز ۳ یا اصطلاحاً حالت استراحت بیانگر رپولاریزاسیون سلول‌های بطنی ناشی از خروج

هدایت قلبی ناشی از طولانی شدن رپولاریزاسیون بطنی است و تظاهر بالینی آن به‌صورت طولانی شدن فواصل QT در نوار قلب می‌باشد.

اهمیت این پدیده زمانی پر رنگ می‌گردد که طولانی شدن فاصله QTc منجر به یک آریتمی بطنی خطرناک و پلی‌مورفیک به نام تورساده دپوینت² (TdP) خواهد شد که در صورت عدم مداخله سریع و به موقع سبب ایست ناگهانی قلب می‌گردد. آریتمی تورساده دپوینت عمدتاً با افزایش شدید ضربان قلب حدود ۲۵۰-۱۵۰ ضربه در دقیقه ایجاد می‌کند که عدد خیلی بالایی است. بروز تورساده دپوینت در بیماران دریافت کننده داروهای افزایش دهنده طول مدت QTc بین ۱۲-۲ درصد متغیر است. این میزان بسته به مقدار مصرف، نوع دارو و وجود سایر عوامل خطر متفاوت خواهد بود.



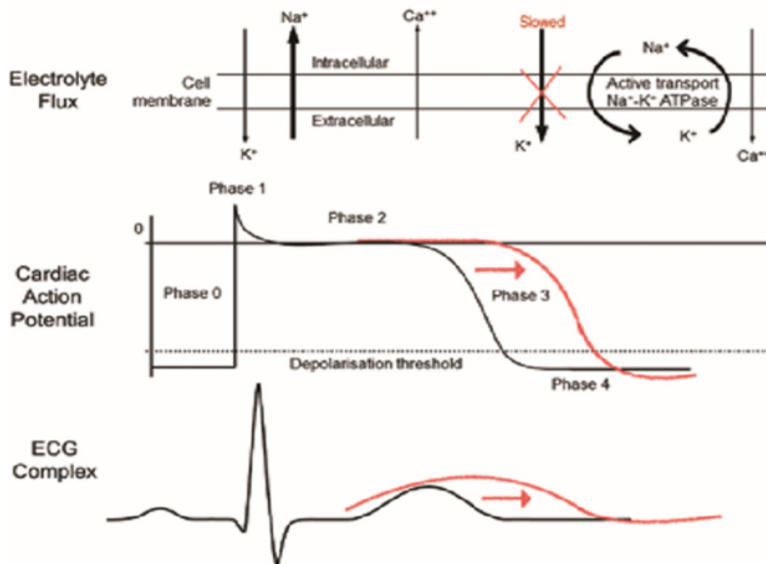
شکل ۱- تغییرات طولانی شدن فاصله QTc و پیامدهای آن

اقدامات دارو درمانی شامل اصلاح اختلالات الکترولیتی، بررسی تداخلات فارماکوکینتیک یا فارماکودینامیک داروها،

تعریف طولانی شدن مدت QTc ناشی از داروها

مقدار نرمال مدت زمان QTc در نوار قلب در آقایان کمتر از 450ms و در خانمها کمتر از 470ms می باشد که علت این تفاوت تاثیر هورمون های جنسی به خصوص استروژن روی کانال های یونی قلب است. در نتیجه، تعریف طولانی شدن QTc شامل مدت زمان QTc بیش از 500ms و یا افزایش بیشتر از 60ms نسبت به حالت پایه می باشد. دقت کنید به ازای هر 10ms افزایش در مدت زمان QTc ریسک وقوع آریتمی $5-7\%$ درصد افزایش می یابد.

یون های پتاسیم می باشد. پس اساسا فواصل QT در نوار قلب، کل مدت زمان پتانسیل عمل سلول های بطنی را به ما نشان می دهد. هر عاملی که بتواند فاز ۲ و ۳ پتانسیل عمل سلول های بطنی را طولانی کند، منجر به طولانی شدن مدت QTc می شود. حال فرض کنید که سلول به طور کامل هنوز فاز استراحت را طی نکرده، یک پتانسیل عمل الکتریکی جدید و زودرس ایجاد شود که به این پدیده اصطلاحا دپلاریزاسیون زودرس³ (EAD) گفته می شود. به همین خاطر است که طولانی شدن فاصله QTc می تواند باعث آریتمی بطنی خطرناک تورساده دپوینت گردد.



شکل ۳ - تغییرات پتانسیل عمل سلول های بطنی که می تواند منجر به طولانی شدن فاصله QTc شود.

هیپوکالمی، هیپومینزیمی و هیپوکلسمی از ارکان اصلی پیشگیری و درمان محسوب می‌گردند.

اتیولوژی‌های طولانی شدن فاصله QTc

همان‌طور که پیش‌تر نیز اشاره شد، هر عاملی که بتواند فاز ۲ و ۳ پتانسیل عمل سلول‌های بطنی را طولانی کند، منجر به طولانی شدن فاصله QTc می‌شوند. این عوامل می‌توانند مادرزادی و یا اکتسابی باشند. معمولاً عوامل مادرزادی، ناشی از یک جهش ژنی در کانال‌های یونی قلب است. در مقابل عوامل اکتسابی شامل اختلالات الکترولیتی از جمله هیپوکالمی یا هیپومینزیمی، داروهایی با عارضه طولانی شدن فاصله QTc و در نهایت، بیماری‌های ساختاری قلب مثل نارسایی قلب، انفارکتوس میوکارد و هیپرتروفی بطن چپ می‌باشد.

شیوه محاسبه فاصله QTc

فاصله QTc می‌تواند تحت تاثیر ضربان قلب قرار بگیرد. بنابراین، باید مقدار مطلق QT با ضربان قلب تصحیح گردد که اصطلاحاً به آن QT تصحیح شده^۶ (QTc) گفته می‌شود. فاصله QTc با فرمول‌های مختلفی محاسبه می‌گردد.

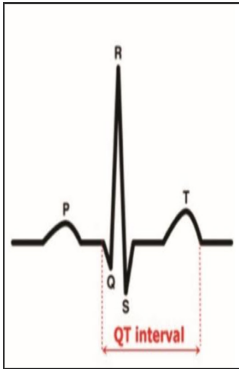
فرمول بازت^۷ یکی از متداول‌ترین روش‌های تصحیح فاصله QT نسبت به ضربان قلب می‌باشد. با این حال تنها محدودیت مهم فرمول بازت این است که به‌طور مطلوب تنها در محدوده ضربان قلب

مطالعات نشان داده‌اند که با افزایش سن بعد از ۶۵ سالگی اثر تفاوت جنسیتی تاثیر خود را روی فاصله QTc از دست می‌دهد. مثلاً در خانم‌هایی که به سن یائسگی رسیدند، به دلیل کاهش قابل توجه میزان استروژن در بدن آنان، تاثیر این هورمون هم روی کانال‌های یونی به حداقل می‌رسد. پس در سالمندان تعریف طولانی شدن فاصله QTc به‌صورت مدت زمان QTc بیشتر از 450ms در نظر گرفته می‌شود.

تظاهرات بالینی طولانی شدن فاصله QTc

متغیرهای متعددی از جمله مقدار مصرف دارو، مدت زمان انفوزیون وریدی دارو، نوع فرمولاسیون از جمله فرم خوراکی یا تزریقی، سن، بیماری‌های همراه، اختلالات الکترولیتی و داروهای دریافتی همزمان ممکن است بر شدت و احتمال بروز طولانی شدن فاصله QTc ناشی از داروها تأثیر بگذارند. طیف تظاهرات بالینی طولانی شدن فاصله QTc ناشی از داروها از علایمی همچون تپش قلب، سرگیجه، سبکی سر و تنگی نفس شروع شده و می‌تواند به‌طور بالقوه تا علایم پره سنکوب و سنکوب^۸ پیشروی کند. بنابراین، پیامدهای این عارضه بر فشار خون و برون‌ده قلبی ارتباط دارند.

بنابراین، در بیماران که همزمان چند دارو با عارضه طولانی شدن فاصله QTc دریافت می‌کنند، شناخت علایم اولیه، پایش مداوم ECG و اصلاح اختلالات الکترولیتی مانند



شکل ۵ - تعریف فاصله زمانی QTc

عوامل خطر طولانی شدن مدت QTc ناشی از دارو

- عوامل خطر طولانی شدن مدت QTc می توانند بیمار محور، دارومحور و یا ژنتیکی باشند. این عوامل خطر شامل موارد زیر هستند:
- ❖ سن بالای ۶۵ سال
 - ❖ جنسیت مونث
 - ❖ فاصله QTc بیشتر از 450ms در نوار قلب پایه
 - ❖ بیماری های ساختاری قلب (نارسایی قلب، انفارکتوس میوکارد، هیپرتروفی بطن چپ، برادی کاردی)
 - ❖ اختلالات تیرویدی (هیپوتیرویدیسم، هیپرتیرویدیسم)
 - ❖ گرسنگی طولانی مدت
 - ❖ اختلالات الکترولیتی (هیپوکالمی، هیپومگنیزیمی، هیپوکلسمی)
 - ❖ داروهایی که منجر به هیپوکالمی می شوند از جمله آمفوتربسین B، انسولین، مدر لوپ، تiazیدها

۶۰ تا ۱۰۰ ضربه در دقیقه عمل می کند. بنابراین، در شرایطی که ضربان قلب خارج از این بازه قرار گیرد، معمولاً از فرمول های جایگزین ارایه شده از جمله فرمول فردریشیا^۸ یا فرامینگهام^۹ استفاده می گردد. بنابراین انتخاب روش تصحیح مناسب باید با توجه به ضربان قلب و هدف بالینی صورت گیرد.

Correction	Formula
Bazett	$QTc = QT/\sqrt{RR}$
Fredericia	$QTc = QT/(RR)^{1/3}$
Framingham	$QTc = QT + 0.154(1 - RR)$

شکل ۴ - نحوه محاسبه QTc

در ابتدا برای محاسبه ضربان قلب باید فاصله زمانی R-R متوالی در الکتروکاردیوگرام اندازه گیری شود. برای اندازه گیری فاصله R-R و برآورد نرخ ضربان قلب از نوار قلب معمولاً لید II و V5 و V6 انتخاب می گردند. نسبت ۱۵۰۰ به تعداد مربع های کوچک بین دو موج R متوالی، تعداد ضربان قلب در یک دقیقه را نشان می دهد.

برای محاسبه فاصله QT تعداد مربع های کوچک از ابتدای بازه کمپلکس QRS تا انتهای موج T که تقاطع خط مماس بر بخش نزولی موج T با خط پایه ایزوالکتریک می باشد، باید مد نظر قرار گیرد. سپس اعداد به دست آمده در یکی از فرمول های اشاره شده قرار گرفته تا فاصله QTc حاصل شود.

از عوارض مهم و بالقوه خطرناک بسیاری از داروها است که می‌تواند زمینه‌ساز آریتمی‌های بطنی تهدیدکننده حیات گردد. به همین دلیل ارزیابی دقیق خطر بیماران پیش از آغاز درمان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد.

جدول (۱) سیستم امتیازدهی معتبر برای سنجش احتمال بروز طولانی شدن QTC ناشی از داروها را نشان می‌دهد. در این سیستم، بسته به وجود هر عامل خطر، امتیازی اختصاص داده می‌شود و مجموع نهایی به‌عنوان شاخص خطر بیمار مد نظر قرار می‌گیرد.

تفسیر امتیاز خطر به‌صورت زیر می‌باشد:

❖ کمتر از ۷ امتیاز: خطر پایین

❖ ۷ تا ۱۰ امتیاز: خطر متوسط

❖ ۱۱ امتیاز یا بیشتر: خطر بالا

در نظر داشته باشید که در شرایط حاد، با بهبود وضعیت بیمار و رفع علت زمینه‌ای، فاصله QTC معمولاً به حد طبیعی باز می‌گردد. بنابراین، این امتیازدهی به ویژه در فاز حاد وقوع طولانی شدن مدت QTC کاربرد بالینی دارد.

رده‌بندی داروهای ایجاد کننده آریتمی توراتریدین

طی ۱۵ تا ۲۰ سال گذشته، تعدادی از داروها به دلیل ایجاد آریتمی خطرناک TdP و بروز مرگ ناگهانی، از بازار دارویی ایالات متحده خارج شده‌اند. از جمله این داروها

❖ داروهایی که منجر به هیپومنیزیمی می‌گردند از جمله مهارکننده‌های پمپ پروتون، سیس پلاتین

❖ داروهایی که منجر به هیپوکلسمی می‌شوند از جمله فوسکارنت

❖ مصرف همزمان چند دارو با عارضه طولانی شدن مدت QTC

❖ مسمومیت با سموم ارگانوفسفره

❖ استفاده از فرمولاسیون وریدی دارو در

مقابل سایر فرمولاسیون‌ها

❖ سرعت بالای انفوزیون وریدی داروها

❖ افزایش غلظت پلاسما (به

علت تداخل فارماکوکینتیک یا فارماکودینامیک داروها یا نارسایی کبدی-کلیوی)

❖ هیپوترمی

❖ سندروم نقص ایمنی اکتسابی

❖ عوامل ژنتیکی همچون موتاسیون در

کانال‌های پتاسیمی غشای کاردیومیوسیت‌ها

❖ فراورده‌های گیاهی از جمله گیاه

سینکونا که منبع داروی کینین و کینیدین

می‌باشد و همچنین گیاه شیرین بیان

که به دلیل خاصیت شبه آلدوسترونی

در مصرف مداوم می‌تواند منجر به

هیپوکالمی و متعاقب آن طولانی شدن مدت QTC گردد.

سیستم امتیازدهی و تعیین احتمال وقوع عارضه طولانی شدن فاصله QTC ناشی از داروها

عارضه طولانی شدن فاصله QTC یکی

جدول ۱- سیستم امتیازدهی معتبر برای سنجش احتمال بروز طولانی شدن QTc ناشی از داروها

امتیاز	عامل خطر
۱	سن ۶۸ سال یا بیشتر
۱	جنس زن
۱	مصرف مدره‌های لوپ
۲	هیپوکالمی ($K < 3.5$)
۲	فاصله QTc اولیه بیشتر از ۴۵۰ میلی‌ثانیه
۲	انفارکتوس حاد میوکارد
۳	نارسایی قلبی با کاهش کسر جهشی
۳	مصرف یک داروی افزایش‌دهنده فاصله QTc
+۳	مصرف دو یا بیش از دو داروی افزایش‌دهنده فاصله QTc*
۳	سپسیس
۲۱	حداکثر امتیاز

*برای مصرف یک دارو با عارضه طولانی شدن فاصله QTc سه امتیاز منظور می‌شود، اما برای مصرف همزمان دو یا چند دارو با این عارضه جمعا ۶ امتیاز مد نظر قرار می‌گیرد.

می‌شوند و حتی در شرایط مصرف صحیح و مطابق دستورالعمل، با خطر بروز TdP همراه هستند.

۲. داروهای با احتمال خطر

در مورد این داروها شواهدی مبنی بر توانایی افزایش QTc وجود دارند، اما هنوز شواهد قطعی از ایجاد TdP در شرایط مصرف صحیح در دست نیستند.

۳. داروهای با خطر مشروط

این داروها تنها در شرایط خاص باعث خطر TdP می‌شوند، از جمله در مواردی، مانند مصرف بیش از حد، هیپوکالمی،

می‌توان به ترفنادین، استمیزول، سیزاپراید و گریپفلوکساسین اشاره کرد. این مشاهدات نشان‌دهنده اهمیت توجه دقیق به اثرات دارویی بر فاصله QTc و پایش بیماران در معرض خطر می‌باشند.

داروهایی که پتانسیل ایجاد طولانی‌شدن فاصله QTc و بروز TdP دارند، براساس میزان شواهد و شرایط بالینی، به سه گروه تقسیم می‌شوند:

۱. داروهای با خطر قطعی

در این دسته، شواهد علمی کافی وجود دارند که نشان می‌دهند داروها به‌طور قابل توجهی موجب افزایش فاصله QTc

کلرپرومازین، سرتیندول، زیراسیدون و کلوزاپین خطر قابل توجهی در افزایش فاصله QT دارند. در مقابل، ریسپریدون تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر طولانی شدن QTc نشان نداده است.

۳) متادون

داروی متادون که به‌طور گسترده برای درمان وابستگی به مواد افیونی و درد مزمن استفاده می‌شود، دارای هشدار در برچسب^{۱۰} تجویزی خود است. این هشدار به‌طور خاص به خطر افزایش فاصله QTc و بروز آریتمی‌های تهدیدکننده حیات توسط فرمولاسیون تزریقی متادون در هر دوزی و فرمولاسیون خوراکی متادون در دوزهای بالای ۱۲۰ میلی‌گرم اشاره دارد.

۴) اوندانسترون

براساس براساس نتایج اولیه مطالعات، تزریق وریدی اوندانسترون باعث افزایش فاصله QTc به میزان ۶ تا ۸ میلی‌ثانیه در دوزهای ۸ و ۳۲ میلی‌گرم می‌شود. به‌دنبال این یافته‌ها، توصیه گردید که دوز وریدی اوندانسترون از ۱۶ میلی‌گرم تجاوز نکند.

۵) داروهای ضدآریتمی

داروهای ضدآریتمی خصوصاً داروهای کلاس III به‌عنوان مهارکننده‌های قوی کانال پتاسیمی، از مهم‌ترین عوامل دارویی مؤثر بر طولانی‌شدن فاصله QTc هستند و با افزایش فاصله QT به‌صورت وابسته به

هیپومنیزیمی، سندروم مادرزادی QT طولانی، یا تداخلات دارویی که منجر به افزایش مدت فاصله QTc می‌شوند.

فهرست داروهای مرتبط با عارضه طولانی شدن فاصله QTc

۱) سیتالوپرام

در میان داروهای ضد افسردگی، سیتالوپرام بیشترین خطر افزایش فاصله QT را به‌ویژه در جمعیت سالمندان دارند. بررسی‌ها نشان داده‌اند که سیتالوپرام باعث افزایش فاصله QTc وابسته به دوز دارو می‌شود. این اثر از نظر بالینی در دوز ۶۰ میلی‌گرم سیتالوپرام معنادار تلقی می‌گردد. با توجه به نبود شواهدی از اثربخشی بالاتر در دوزهای بالاتر از ۴۰ میلی‌گرم و خطر افزوده آریتمی، FDA توصیه می‌کند که حداکثر دوز روزانه سیتالوپرام به‌ویژه در سنین بالای ۶۵ سال، ۴۰ میلی‌گرم باشد.

۲) داروهای ضدروان‌پریشی

در میان داروهای ضدروان‌پریشی، داروی هالوپریدول وریدی به‌دلیل اثر شناخته شده مهار اختصاصی کانال‌های پتاسیمی، موجب افزایش فاصله QT به‌صورت وابسته به دوز (۱۵ تا ۳۰ میلی‌ثانیه) می‌شود.

این دارو از عوامل شناخته‌شده در ایجاد TdP است. از میان داروهای ضدروان‌پریشی دیگر، مطالعات نشان داده‌اند که تیوریدازین،

یا مهارکننده‌های قوی CYP3A4 باید پرهیز گردد. همچنین مصرف غذا باید حداقل دو ساعت پیش از نیلوتینیب و یک ساعت پس از مصرف آن اجتناب شود، زیرا غذا موجب افزایش جذب دارو و خطر طولانی شدن QTc می‌گردد. شدت این اثر معمولاً به عواملی همچون دوز دارو، شرایط بالینی بیمار، عدم تعادل الکترولیتی (هیپوکالمی یا هیپومگنیزیمی) و وجود عوامل خطر همراه بستگی دارد.

مکانیسم‌های بروز طولانی‌شدن QTc ناشی از داروها

طولانی‌شدن فاصله QTc ممکن است از مسیرهای مختلفی ناشی شود که عمدتاً به سه مکانیسم اصلی تقسیم می‌گردند:

۱) تداخلات فارماکوکینتیک

تداخلات فارماکوکینتیک شامل تغییر در جذب، توزیع، متابولیسم یا دفع داروها هستند که در نهایت می‌توانند غلظت پلاسمایی دارو و اثرات بالینی آن را تغییر دهند. هر یک از این مراحل می‌تواند در بروز طولانی‌شدن فاصله QTc نقش داشته باشد. در این حالت، داروی تداخل‌گر از طریق کاهش متابولیسم کبدی یا حذف داروی اصلی، باعث افزایش غلظت پلاسمایی داروی افزایش‌دهنده فاصله QT می‌گردد. در نتیجه، اثر نهایی آن داروی اولیه تشدید شده و خطر آریتمی افزایش می‌یابد. مطالعات نشان داده‌اند که مهار آنزیم

دوز عمل می‌کنند. داروهایی نظیر آمیودارون، سوتالول، دوفتیلید، ایبوتیلاید، پروکایین، آمید، کینیدین و فلکایینید می‌توانند منجر به افزایش QT شوند. آمیودارون علی‌رغم افزایش QT، کمترین احتمال ایجاد TdP را نشان داده است. سوتالول باعث بروز TdP در حدود ۲ تا ۴ درصد از بیماران می‌شود و این خطر در زنان بیشتر است. احتمال بروز TdP در دوزهای بالاتر افزایش می‌یابد.

میزان افزایش QTc در اثر سوتالول بسته به دوز (از ۱۶۰ تا ۶۴۰ میلی‌گرم در روز) بین ۱۰ تا ۴۰ میلی‌ثانیه متغیر است. اثر مهار پتاسیم در این داروها در ضربان‌های قلبی پایین‌تر به حداکثر می‌رسد که به آن ویژگی وابستگی معکوس به استفاده^{۱۱} گفته می‌شود.

۶) نیلوتینیب

داروی نیلوتینیب می‌تواند باعث افزایش فاصله QTc و در مواردی منجر به مرگ ناگهانی قلبی شود. به همین خاطر پیش از شروع درمان با این دارو و به‌صورت دوره‌ای در طول درمان، باید بیمار از نظر هیپوکالمی و هیپومگنیزمی بررسی و در صورت وجود کمبود، اصلاح شود. همچنین توصیه می‌گردد نوار قلب در سه نوبت به ترتیب در شروع درمان، ۷ روز پس از شروع دارو و نهایتاً به‌صورت دوره‌ای در طول درمان و پس از هرگونه تغییر دوز پایش شود.

از مصرف همزمان نیلوتینیب با داروهایی که می‌توانند باعث افزایش فاصله QT شوند

نقش داروساز بالینی در پیشگیری و مدیریت طولانی شدن فاصله QTc

داروسازان بالینی نقش اساسی و تعیین‌کننده‌ای در پیشگیری از سندروم طولانی‌شدن QTc القاشده توسط داروها در بیماران بستری ایفا می‌کنند. ضروری است به این نکته توجه شود که طولانی‌شدن قابل توجه QTc می‌تواند حتی در دوزهای درمانی استاندارد داروها رخ دهد. این امر اهمیت نقش داروساز بالینی را در شناسایی، ارزیابی و پایش بیماران دوچندان می‌سازد. برای مثال حدود ۱۰ درصد از بیماران بالای ۶۵ سال به نارسایی احتقانی قلب مبتلا هستند. این بیماران معمولاً داروهای مدر دریافت می‌کنند که می‌توانند منجر به تغییراتی در سطح پتاسیم و منیزیم (هیپوکالمی و هیپومنیزمی) گردد، عاملی که خطر آریتمی‌های خطرناک از نوع تورساده دپوینت را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، سالمندان به دلیل کاهش عملکرد کلیوی، کاهش ظرفیت متابولیسم کبدی و مصرف همزمان چند دارو^{۱۲} در معرض خطر بیشتری از نظر تداخلات دارویی قرار دارند.

CYP3A4 بیشترین نقش را در افزایش خطر طولانی‌شدن فاصله QT و بروز آریتمی‌های خطرناک مانند تورساده دپوینت دارد. از مهم‌ترین داروهای تداخل‌گر می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

❖ آنتی‌بیوتیک‌ها: فلوتئوروکینولون‌ها، ماکرولیدها
داروهای ضدقارچ: ایتراکونازول، کتوکونازول، وریکونازول

❖ داروهای ضد آریتمی: آمیودارون

❖ متادون

❖ مهارکننده‌های پروتئازدر بیماران HIV

❖ آب گریپ‌فروت

۲) اختلالات الکترولیتی ناشی از دارو

داروهایی که باعث هیپوکالمی یا هیپومنیزمی می‌شوند، می‌توانند خطر طولانی‌شدن QT را به‌طور چشمگیری افزایش دهند. به‌عنوان مثال مدرهای لوپ و تیازید، انسولین، آگونیست‌های β_2 و آمفوتریسین B از جمله داروهایی هستند که با کاهش سطح پتاسیم یا منیزیم سرم، زمینه را برای بروز تورساده دپوینت فراهم می‌کنند.

۳) تداخلات فارماکودینامیک

زمانی رخ می‌دهد که دو یا چند داروی افزایش‌دهنده فاصله QTc به‌صورت هم‌زمان تجویز شوند. در این حالت، اثر آن‌ها می‌تواند به‌صورت افزایشی یا تقویتی بروز کرده و احتمال بروز تورساده دپوینت را به میزان قابل‌توجهی بالا ببرند.

۱- آموزش بیمار^{۱۳}

آگاهی‌بخشی به بیماران و تیم درمانی درباره خطرات احتمالی طولانی‌شدن فاصله QTc از ارکان مهم پیشگیری محسوب می‌شود. آموزش صحیح بیماران و تیم درمانی یکی از ارکان کلیدی در پیشگیری

یا اختلالات الکترولیتی باید ارزیابی شوند. از تجویز داروهای طولانی کننده فاصله QTc در بیماران دارای سندروم QT مادرزادی باید خودداری شود. سطح پتاسیم، منیزیم و کلسیم باید به طور منظم پایش و در صورت وجود هیپوکالمی، هیپومینزمی یا هیپوکلسمی، اصلاح گردد.

تزریق سریع ممکن است باعث افزایش ناگهانی غلظت پلاسمایی دارو و تشدید خطر آریتمی شود. بنابراین، از تجویز وریدی سریع داروهای طولانی کننده QTc باید اجتناب گردد. در صورت وجود عوامل خطر یا داروهای تداخل کننده، باید از داروهای استفاده شود که اثر شناخته شده‌ای بر افزایش QTc ندارند. هنگام تجویز داروهای افزایش دهنده QTc، باید پایین ترین مقدار مصرف مؤثر دارو^{۱۵} استفاده گردد و تنظیم مقدار مصرف دارو متناسب با وضعیت کلیوی و کبدی و همچنین سایر داروهای همزمان صورت گیرد.

و نهایتاً در صورت نیاز به تجویز همزمان دو داروی دارای پتانسیل افزایش QT باید این تجویز با دقت مستند شود و در صورت امکان، با مشاوره متخصص قلب یا داروساز بالینی انجام گیرد. مداخله هدفمند داروساز بالینی موجب بهبود نرخ پایش نوار قلب در بیماران در معرض خطر طولانی شدن QTc ناشی از دارو می شود.

بیمارانی که سه یا بیش از سه داروی شناخته شده با عارضه افزایش فاصله QTc دریافت می کنند، باید در ابتدا نوار قلب پایه

از بروز آریتمی های خطرناک ناشی از طولانی شدن فاصله QTc است. در این زمینه، داروساز بالینی نقش مهمی در افزایش آگاهی بیماران و اطمینان از پیروی صحیح از درمان دارویی ایفا می کند.

بیماران باید هرگونه تغییر بالینی که می تواند منجر به هیپوکالمی شود، مانند اسهال، استفراغ، یا شروع درمان با داروهای مدر را به تیم درمانی اطلاع دهند.

بیماران باید داروساز یا پزشک خود را از مصرف هرگونه داروی دارای پتانسیل افزایش QT آگاه سازند و از مصرف داروهای بدون نسخه^{۱۴} بدون مشورت با داروساز خودداری کنند.

داروساز باید بیماران را از علایم هشداردهنده مانند تپش قلب، سبکی سر، سرگیجه یا سنکوپ (از هوش رفتن) آگاه کرده و منابع معتبر آموزشی در اختیار آنان و پزشکان معالج قرار دهد. هر بیمار که هنگام مصرف داروهای مرتبط با افزایش QTc دچار تپش قلب، سرگیجه یا ضعف شود، باید تحت بررسی نوار قلب قرار گیرد، حتی اگر سایر عوامل خطر در او وجود نداشته باشد.

داروسازان بالینی باید در انتخاب، تنظیم مقدار مصرف دارو و پایش درمان بیماران دریافت کننده داروهای دارای پتانسیل افزایش QT نقش فعالی داشته باشند. پیش از تجویز هر داروی جدید، باید خطر بالقوه طولانی شدن QT در نظر گرفته شود. عواملی مانند جنس مؤنث، سن بالا، بیماری های قلبی،

در بیمار مدنظر بعد از اجرای اقدامات دارویی از جمله اصلاح اختلالات الکترولیتی جهت حفظ پتاسیم بین ۴/۵-۴، منیزیم بین ۲-۳/۵ و کلسیم بین ۱۰-۸/۵، ارزیابی مداوم نوار قلب در سیر بستری، قطع سیتالوپرام و جایگزینی آن با سرتالین و نهایتاً توقف موقت آمیودارون تا رسیدن QTc به کمتر از ۴۵۰ms، علایم بیمار بهبودی پیدا کردند. در نهایت، بیمار ۳ روز بعد با QTc=448ms با توصیه پایش نوار قلب از مرکز درمانی ترخیص شد.

داشته باشند. در صورت ادامه مصرف این داروها به مدت بیش از پنج روز، باید نوار قلب پیگیری انجام شود. اگر در حین بستری، افزایش قابل توجه QT تشخیص داده شود، لازم است هنگام ترخیص، ارتباط با پزشک برقرار گردد تا پیگیری‌های لازم انجام گیرد. در صورتی که فاصله QTc بیمار به بیش از ۵۰۰ میلی‌ثانیه برسد، باید داروی مسبب فوراً قطع شود و ارزیابی مداوم یا تکرار نوار قلب هر ۲ تا ۴ ساعت تا زمان طبیعی شدن QT انجام گیرد.

زیر نویس‌ها

1. QTc prolongation
2. Torsades de pointes
3. Early after depolarization
4. millisecond
5. Syncope
6. QT corrected
7. Bazett
8. Fredericia
9. Framingham
10. Black box warning
11. Reverse Use Dependency
12. Poly-pharmacy
13. Patient Education
14. Over-the-counter
15. Lowest Effective Dose

1. Thomas SHL. Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(3):420-427. Published online 2015 Jul 14.
2. Drew BJ. Ackerman MJ. Funk M. Gibling WB. Kligfield P. Menon V. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin* 2013;29(12):1719-1726. doi:10.1185/03007995.2013.840568.
3. Buss VH. Lee K. Naunton M. Identification of patients at-risk of QT interval prolongation during medication reviews: a missed opportunity? *J Clin Med* 2018;7(12):533. doi:10.3390/jcm7120533.
4. Pirsalehi A. Mohammadian A. Dehbashi Z. Farrokhan A. Amin-Dehghan F. Abbasinazari M. The role of clinical pharmacists in mitigating drug-induced QTc prolongation: a cross-sectional study. *J Pharm Care* 2025; 13(1): 77-80
5. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)* 2016;149(3):139-152.
6. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf* 2012;3(5):241-253. doi:10.1177/2042098612454283.
7. Letsas KP, Tsirikas S, Letsas GP, Sideris A. Drug-induced proarrhythmia: QT interval prolongation and torsades de pointes. *Hellenic J Cardiol* 2011;52(6):473-480.
8. Rowland CA. Does combining methadone with psychotropics further increase the risk of QTc prolongation? Considerations for EKG monitoring. *Lynchburg J Med Sci* 2025; 1(1): Article 7.
9. Hutchins LM. Temple JD. Hilmas E. Impact of pharmacist intervention on electrocardiogram monitoring of pediatric patients on multiple QTc interval-prolonging medications. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017;22(6):399-405. doi:10.5863/1551-6776-22.6.399.
10. Yap YG. Camm AJ. Risk assessment of drug-induced QT prolongation. *Heart* 2015;101(2):136-142.
11. Humza AU. Rizvi K. Ali K. Incorporation of pharmacist in conducting medication reviews for identification of risk of QT prolongation: a neglecting latent approach in cardiology. *J Pharm Care* 2022;10(3):175-179.
12. Das B. Ramasubbu SK. Kumar B. Rawat VS. Top 20 drug-drug interactions, polypharmacy and analysis of the nature of risk factors due to QT interval prolonging drug use in elderly psychiatry outpatients. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2021;15:1-28
13. Hassan AAS, Almothaffar AMJ. Incidence of QT interval prolongation during arsenic trioxide-based therapy in a sample of Iraqi adult patients with acute promyelocytic leukemia: a single-center experience. *Iraqi J Hematol* 2024;13: 27-33.
14. Porta-Sanchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007724. doi:10.1161/JAHA.117.007724.
15. Duan J, Tao J, Zhai M. Anticancer drugs-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death: current evidence and future research perspectives. *Oncotarget* 2018;9(39):25738-25749.
16. Khan SA. Emmanuel S. Kumar VS. Nerella R. Ameen BS. Patel D. Long QT syndrome with drugs used in the management of arrhythmias: a systematic review. *Cureus* . 2024 Jul 31;16(7):e65857. doi: 10.7759/cureus.65857