

Magdalena Kosydar-Piechna

Instytut Kardiologii Klinika Rehabilitacji
i Elektrokardiologii Nieinwazyjnej

Leki przeciwpsychotyczne a odstęp QT

Antipsychotic drugs and QT interval

STRESZCZENIE

Wiadomo, że wydłużenie odstępu QT indukowanego lekami predysponuje do wystąpienia częstoskurczu komorowego o typie *torsades de pointes* (TdP) i nagłej śmierci sercowej. Od lat 60. XX wieku lekarze mieli świadomość występujących w zapisie EKG nieprawidłowości oraz o przypadkach nagłej śmierci sercowej związanych z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii. Tradycyjnie jako wytłumaczenie tych przypadków skupiano się na wydłużeniu odstępu QT indukowanego lekami prowadzącego do zagrażających życiu arytmii komorowych, takich jak TdP. Obecnie wiadomo, że większość leków przeciwpsychotycznych starszej, jak i nowszej generacji może powodować zależnie od zastosowanej dawki wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc), chociaż są między nimi pod tym względem wyraźne różnice. Większość leków wydłuża odstęp QT poprzez blokowanie prądu potasowego IKr. Zrozumienie struktury tego kanału jonowego i jego kinetyki oraz jego roli w repolaryzacji ma kolosalne znaczenie dla wytłumaczenia mechanizmów wydłużenia odcinka QT indukowanego lekami i TdP. Pr-arytmia spowodowana wydłużeniem odstępu QT występuje rzadko i potrzebnych jest zwykle wiele czynników, aby ją wywołać, takich jak włączenie kombinacji dwóch lub więcej leków działających w podobny sposób, hipokaliemia czy być może predyspozycja genetyczna. Elektrokardiogram dostarcza unikalnej możliwości zapewnienia bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Pomiar odstępu QT jest najbardziej rutynowym podejściem do monitorowania bezpieczeństwa stosowania leków, jednak jest wiele sprzeciwów co do metodologii, dokładności pomiarów czy korekcji w stosunku do rytmu serca. Reakcja pacjenta na włączony lek jest bardzo indywidualna, dlatego też musi być rozwijany system dokładnego administrowania, jak i monitorowania jego działania, które powinno brać pod uwagę czas trwania QTc i jego zmiany po zastosowanym leczeniu.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 3, 194–203

słowa kluczowe: wydłużenie odstępu QT, leki przeciwpsychotyczne, torsade de pointes, nagła śmierć sercowa

ABSTRACT

The drug-induced QT prolongation predisposes to development of torsades de pointes (TdP) ventricular tachycardia and sudden death. Since the 1960s, physicians have been

Adres do korespondencji:
lek. Magdalena Kosydar-Piechna
Instytut Kardiologii
Klinika Rehabilitacji
i Elektrokardiologii Nieinwazyjnej
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
e-mail: mkosydar@ikard.pl

Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 1897-3590

aware of electrocardiographic (ECG) abnormalities and cases of sudden death associated with the use of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. Explanations for such deaths have traditionally focused on drug-induced prolongation of the QT interval leading to the development of life-threatening ventricular arrhythmias such as TdP. It is now apparent that most conventional and atypical antipsychotics can cause dose-related prolongation of the corrected QT interval (QTc), although there are important differences in the potency of individual agents. Most of the drugs prolong QT interval usually by blocking the potassium IKr current. Improved understanding of ion channel structure and kinetics and its role in repolarization has tremendous impact on understanding of the mechanisms of drug-induced QT prolongation and TdP. Proarrhythmia caused by a QT-prolonging drug occurs infrequently, and usually multiple factors need to operate to precipitate such an event including a combination of two or more drugs affecting the same pathway, hypokalemia, and possibly genetic predisposition. ECG provides unique opportunity to ensure safety of administered therapy. QT measurement is the most routine approach to a drug safety monitoring, however, there are many challenges related to methodology of measurements, accuracy of measurements, or optimal heart rate correction. The response of a patient to a drug is very individual and therefore an individualized system of drug administration and monitoring needs to be developed, which takes into account baseline QTc duration and its changes after a drug was introduced.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, vol. 4, no 3, 194–203

key words: QT prolongation, antipsychotic drugs, torsades de pointes, sudden cardiac death



Za prawidłowe uważa się
QTc poniżej 450 ms
u mężczyzn i poniżej
460 ms u kobiet

WSTĘP

Zespół wydłużonego QT (LQTS, *long QT syndrome*) jest stanem klinicznym o niejednorodnej etiologii. Charakteryzuje się wydłużeniem odstępu QT w elektrokardiogramie, złośliwymi arytmiami komorowymi, napadowymi objawami zespołu MAS oraz dużym ryzykiem nagłego zgonu sercowego (SCD, *sudden cardiac death*). Za prawidłowe uważa się QTc poniżej 450 ms u mężczyzn i poniżej 460 ms u kobiet [1]. Zespół wydłużonego QT może mieć podłoże genetyczne (pierwotny, wrodzony LQTS) oraz wtórne, najczęściej spowodowane zażywaniem leków (jatrogeny LQTS) [2], czynnikami toksycznymi lub dyselektrolitemią (hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia). Wydłużenie odstępu QT może korelować z wystąpieniem komorowych tachyarytmii, szczególnie polimorficznego częstoskurczu

komorowego typu *torsades de pointes* (TdP). Do objawów występujących u chorego należą: uczucie kołatania serca, zawroty głowy, zblednięcie, zasłabnięcie lub całkowita utrata przytomności spowodowane gwałtownym spadkiem rzutu serca. Chociaż ten rodzaj częstoskurczu z reguły ustępuje samoistnie, to jednak czasami może przechodzić w migotanie komór (VF) z nagłym zgonem sercowym [3]. Efekt ten występuje częściej u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego niż u innych chorych.

Wiele stosowanych w medycynie leków może powodować wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie. Międzynarodowy Rejestr Leków Powodujących Arytmie (*International Registry for Drug Induced Arrhythmias*; <http://www.qtdrugs.org>) zawiera listę leków proarytmicznych, wydłużających odstęp QT, podzielonych na 4 grupy w zależ-

ności od ryzyka wystąpienia TdP i VF w trakcie ich stosowania. Poza lekami antyarytmicznymi należącymi do klasy Ia i III według klasyfikacji Vaughana-Williamsa, lekami powszechnie stosowanymi w gastroenterologii czy przy leczeniu zakażeń [3–5] wydłużenie odstępu QT powodują również leki przeciwpsychotyczne [6].

LEKI PRZECIWPSPYCHOTYCZNE A WYDŁUŻENIE ODSTĘPU QT

Od dawna wiadomo, że leki antypsychotyczne mogą powodować wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie [7–10]. Chinidynopodobne działanie tiorydazyny jest znane od co najmniej czterech dekad. Prawie 40 lat temu Kelly i wsp. [11] opisali 2 zgony związane z podawaniem tiorydazyny. Pierwszy przypadek dotyczył 46-letniej kobiety hospitalizowanej na oddziale psychiatrycznym, która przyjmowała tiorydazynę od grudnia 1959 roku do śmierci w lutym 1960 roku w dawce 600–3600 mg dziennie. W lutym 1960 roku pacjentka została przyjęta do szpitala z powodu zapaści sercowo-naczyniowej. Pomimo podjętej akcji reanimacyjnej chora zmarła. W seryjnych zapisach elektrokardiograficznych z dnia zgonu stwierdzono całkowity blok przedsionkowo-komorowy z zastępczym rytmem komorowym, przechodzącym w częstoskurcz komorowy lub kombinację bloku całkowitego i rytmów ekotopowych.

W 1976 roku Fowler i wsp. [12] opisali elektrokardiograficzne zmiany i arytmie u chorych przyjmujących leki antypsychotyczne. Autorzy przedstawili epizody częstoskurczu komorowego u 5 chorych przyjmujących tiorydazynę, z których jeden zmarł. Autorzy zaproponowali przeprowadzenie prospektywnych badań klinicznych, aby ocenić ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych przyjmujących pochodne fenotiazyny i trójpierścieniowych leków antydepresyjnych. Analizując w 1992 roku 117 przypadków arytmii współistnieją-

cej z podawaniem tiorydazyny, Donatini i wsp. [13] nie znaleźli przypadków poważnych komorowych zaburzeń rytmu u dzieci. Natomiast u dorosłych przyjmujących terapeutyczne dawki tiorydazyny stwierdzono przypadki częstoskurczu komorowego, migotania komór lub częstoskurczu typu TdP, szczególnie u chorych wysokiego ryzyka.

Mehtonen i wsp. [14] w ciągu 3 lat, od 1985 do 1988 roku zanotowali 49 przypadków nagłej śmierci wśród pacjentów otrzymujących leki antypsychotyczne i antydepresyjne. We wszystkich przypadkach tiorydazyna była stosowana w dawkach terapeutycznych, a ponad połowa zgonów była związana z jej stosowaniem. W 15 przypadkach tiorydazyna była jedynym przyjmowanym lekiem, a tylko w 5 przypadkach stosowane były inne leki. Reilly i wsp. [10] obserwowali pacjentów psychiatrycznych przyjmujących tylko leki przeciwpsychotyczne (głównie tiorydazynę i droperidol) i stwierdzili, że wydłużenie odstępu QTc występowało u 8% pacjentów przyjmujących te leki.

Według metaanalizy Glassmana i wsp. [6] lekami przeciwpsychotycznymi o udokumentowanym ryzyku wystąpienia TdP i SCD są: pimozid, sertindol, droperidol i haloperidol, jednak najwięcej przypadków wystąpienia TdP i nagłej śmierci sercowej związane jest ze stosowaniem tiorydazyny. Do tej pory nie wykazano, aby nowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak olanzapina, kwetiapina, ziprasidon czy risperidon, wywoływały TdP, mimo że istotnie wydłużają odstęp QTc.

Najdokładniejsze dane dotyczące wydłużania odstępu QT przez neuroleptyki pochodzą z badania przeprowadzonego przez firmę Pfizer na zlecenie amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA). Wynika z niego, że atypowe neuroleptyki są stosunkowo bezpieczne w porównaniu z lekami starszej generacji. Spośród leków nowszych risperidon dość istotnie wydłużał odstęp QT i mimo iż do tej pory nie stwierdzo-

Tabela 1

Leki przeciwpsychotyczne a wydłużenie odstępu QT i odnotowane przypadki częstoskurczu o typie TdP

Lek	Wydłużenie QTc	Przypadki TdP	Zgłoszenia innych poważnych działań niepożądanych dotyczących serca
Sulpirid (Sulpiryd Pliva)	+	Nie zgłaszano	Bradykardia, spadek ciśnienia tętniczego
Klozapina (Klozapol, Leponex)	+	Nie zgłaszano	Tachykardia, kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze
Kwetiapina (Ketilept, Ketipinor, Ketrel, Kventiax, Kwetaplex, Loquen, Nantarid, Seroquel, Symquel)	+	Nie zgłaszano	Nie zgłaszano
Olanzapina (Olanzapine Teva, Olanzin, Olzapin, Ranofren, Sanza, Zalasta, Zolafren, Zolaxa, Zyprexa)	+	Nie zgłaszano	Nie zgłaszano
Risperidon (Apo-Risperid, Disaperid, Doresol, Galperinon, Nodir, Orizon, Ranperidon, Risperidon Vipharm, Risperidone-Arrow, Risperon, Risprofren, Rispolept, Rispolux, Risset, Ryspolit, Speridan, Torendo Q, Ziperid)	+	Nie zgłaszano	Kardiomiopatia
Ziprasidon (Zeldox, Zypsila)	+	Nie zgłaszano	Nie zgłaszano
Flufenazyna	+	+	Zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia
Haloperidol (Decaldol, Haloperidol)	+	+	Nie zgłaszano
Lewomepromazyna (Tisercin)	+	+	Nie zgłaszano
Perfenazyna (Trilafon)	+	Nie zgłaszano	Nie zgłaszano
Tiorydazyna	+	+	Nie zgłaszano
Promazyna (Promazin)	+	Nie zgłaszano	Nie zgłaszano

no związku między przyjmowaniem risperidonu a występowaniem TdP, znajduje się on na liście leków przeciwwskazanych u chorych z LQTS [6]. W tabeli 1 przedstawiono listę leków przeciwpsychotycznych z ich nazwami handlowymi oraz ich wpływ na odstęp QT i udokumentowane przypadki TdP.

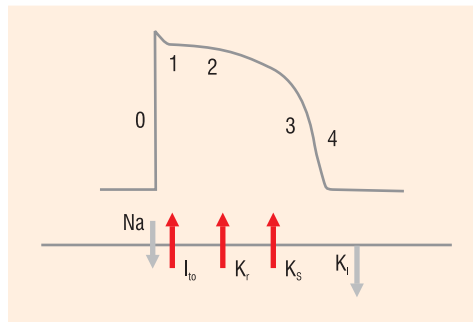
FIZJOLOGIA POTENCJAŁU CZYNNOŚCIOWEGO I WPŁYW LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH

■ Potencjał czynnościowy włókien mięśnia sercowego

Elektrokardiogram jest zapisem wszystkich potencjałów czynnościowych mięśnia serco-

wego rejestrowanych z powierzchni klatki piersiowej. Różnica stężenia jonów potasu w płynie zewnątrzkomórkowym do jego stężenia w komórce powoduje wytworzenie błonowego potencjału spoczynkowego (faza 4). Gwałtowny napływ jonów sodowych do komórki (faza 0) zmienia wartość potencjału spoczynkowego z -90 mV do $+20$ mV, co wyraża się powstawaniem zespołu QRS w zapisie EKG. Repolaryzacja składa się z trzech faz (fazy 1–3). Faza 1 to szybka początkowa repolaryzacja. W trakcie fazy 2 wpływ jonów potasu jest równoważony napływem jonów wapnia — powstaje faza *plateau*. W fazie końcowej repolaryzacji (faza 3)

”
Wiele leków wydłuża
odstęp QT, co ma
bezpośredni związek
z wystąpieniem
potencjalnie
niebezpiecznych dla
życia wielokształtnych
tachyarytmii
komorowych



Rycina 1. Potencjał czynnościowy włókien mięśnia sercowego — schemat zbiorczy (objaśnienia w tekście)

przeważa przedłużony wpływ jonów potasu przywracający równowagę elektryczną oraz potencjał spoczynkowy (faza 4) (ryc. 1).

■ Prądy jonowe oraz prawdopodobne mechanizmy działania leków

Faza wstępna repolaryzacji (faza 1) wywołana jest otwarciem kanałów dla prądu potasowego i wypływem jonów potasu z komórki (I_{to} , *transient outward potassium channel*). Faza *plateau* (faza 2) charakteryzuje się tym, iż zdepolaryzowane komórki są niewrażliwe na bodźce zewnętrzne — przepływ jonów potasu poza komórkę (I_{Kr} , I_{Ks} , *delayed rectifier potassium channels*) jest równoważony napływem jonów wapniowych. Faza końcowej repolaryzacji (faza 3) następuje po fazie *plateau*, a spowodowana jest przedłużonym otwarciem kanałów dla szybkiego prądu potasowego zewnątrzkomórkowego (I_{Kr} , *rapid delayed rectifier potassium channel*) oraz dokomórkowym prądem potasowym (I_{K1} , *inward rectifier potassium channel*) (ryc. 1).

Leki przeciwpsychotyczne, takie jak tiorydazyna, mają wpływ na przebieg fazy 2 i fazy 3 przez hamowanie szybkiego kanału potasowego (I_{Kr}). W wyniku takiego działania komórki stają się zbyt wcześnie wrażliwe na kolejne pobudzenie, a odstęp QT ulega wydłużeniu. Wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego skutkuje zmianą morfologii załamka T oraz wydłużeniem odstępu QT, a to z kolei zwiększa ryzyko wystąpienia wielokształtnego częstoskurczu typu TdP.

W świetle współczesnych poglądów główną przyczyną wszystkich polekowych LQTS jest blokowanie kanałów potasowych kodowanych przez gen *HERG* (*human ether-a-go-go related gene*) [3, 4, 15]. Właśnie przez nie płynie wolny prąd potasowy (I_{Kr}), powodujący repolaryzację komórek mięśnia sercowego. Jego zahamowanie prowadzi do zwiększenia czasu trwania repolaryzacji, co widoczne jest w EKG jako wydłużenie odstępu QT. Wiele powszechnie stosowanych leków w różnym stopniu blokuje ten kanał, wydłużając QT. Mutacje *HERG* są również związane z licznymi postaciami wrodzonych zespołów długiego i krótkiego QT. Interesujący jest fakt, że u osób bez organicznej choroby serca blokowanie innych kanałów jonowych (np. sodowych), powodujące wydłużenie fazy depolaryzacji (co również skutkuje wydłużeniem QT), nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem SCD [6].

OCENA ODSTĘPU QT

Dlaczego klinicyści przywiązują wagę do spowodowanego przyjmowaniem leków wydłużenia odstępu QT i częstoskurczów typu TdP z tym związanych, skoro wydłużenie tego odstępu samo w sobie nie stanowi istotnego problemu hemodynamicznego? Częstoskurcz typu TdP jest niezmiernie rzadką i trudną do przewidzenia arytmia. Wiele leków wydłuża odstęp QT, co ma bezpośredni związek z wystąpieniem potencjalnie niebezpiecznych dla życia wielokształtnych tachyarytmii komorowych. Jedyne zatem, co można aktualnie zrobić, to uznać wydłużenie odstępu QT za surogat częstoskurczu typu TdP, jakkolwiek niedoskonałe jest takie postępowanie.

■ Obliczanie QTc

Już w 1920 roku Bazett zauważył, że zwolnienie rytmu serca powoduje wydłużenie odstępu QT. Z obserwacji własnych oraz doniesień na temat niespełna 80 pacjentów (kobiet i mężczyzn) Bazett opracował wzór na skorygowany odstęp QT dla częstości rytmu

serca 60/min. Skorygowany odstęp QT (QTc) jest ilorazem odstępu QT (w sekundach) przez pierwiastek kwadratowy odstępu RR (w sekundach).

Reguła Bazetta jest szeroko stosowana w celu przybliżonej oceny odstępu QT także w elektrokardiogramach automatycznych. Od czasu jej sformułowania powstało blisko 20 innych metod oceny QTc [16–18].

■ „Regresja do wielkości średniej” a ocena wpływu leków na QTc

Zasadą „regresji do wielkości średniej” jest losowy wzrost lub spadek wielkości, tak aby wynik oscylował wokół średniej. Problem „regresji do wielkości średniej” można przedstawić na przykładzie porównania długości odstępu QT przed podaniem leku i po jego podaniu. Dane mogą być trudne do interpretacji z uwagi na fakt zagłuszania zmian spowodowanych przez lek przez wewnętrzną własną zmienność QT (opierając się na regule Bazetta). Takie kliniczne badania przeprowadzono z sertindolem i ziprasidonem. Jeżeli odstęp QTc był początkowo krótszy, to późniejszy QTc był dłuższy. I odwrotnie, jeżeli początkowo QTc był dłuższy, kolejne odstępy były krótsze. Jest to bardziej wynikiem naturalnej zmienności czasu trwania QTc niż efektem działania leków.

Wszystkie te metody dowodzą, że nie istnieje standaryzowana metoda oceny wydłużenia odstępu QT po podaniu leków. Należy pamiętać, że w badaniu oceniającym wpływ leków trzeba również uwzględnić wpływ układu autonomicznego na częstość rytmu serca. W badaniu Malika [18] mimo zastosowania wszystkich dwudziestu metod oceny QTc nie udało się pominąć wpływu częstości rytmu serca. Rezultaty tych badań są w związku z tym niezadowolające.

Malik zaleca indywidualne badanie regresji w celu upewnienia się, że w żadnym z przypadków nie doszło do niedoszacowania lub przeszacowania długości odstępu QTc związanego z naturalną zmiennością

osobniczą. Technika pomiaru zastosowana przez Malika polega na wielokrotnym pomiarze wartości wyjściowych oraz wielokrotnej ocenie QTc po zastosowaniu leczenia. Jakkolwiek indywidualne badanie regresji metodą Malika jest oparte na różnych metodach oceny QTc, to jest to metoda żmudna, czasochłonna i droga. W codziennej praktyce podczas podejmowania decyzji klinicznych lepiej sprawdza się metoda Bazetta.

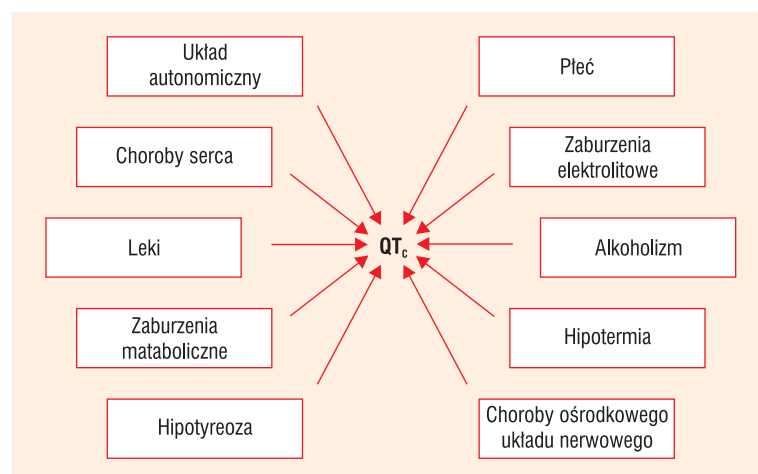
CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA ODSTĘP QT (RYC. 2)

■ Dobowa zmienność odstępu QT

Dobowa zmienność odstępu QT jest związana z wpływem układów współczulnego i przywspółczulnego [19–21]. Różnica czasu trwania QTc między fazą snu i fazą czuwania wynosi około 20 ms, przy czym odstęp QT jest dłuższy w nocy. Wahania dobowe QTc mogą być wyraźniejsze u osób z chorobami układu krążenia.

■ Pora dnia a nagły zgon sercowy

Nagła śmierć sercowa zdarza się najczęściej między północą a godziną 6 rano [22]. Wydłużenie odstępu QTc w porze nocnej może być w pewnym stopniu odpowiedzialne za zwiększone ryzyko nagłego incydentu wieńcowego. Lavery i wsp. [23] donosili, iż zmiana aktywności układu autonomicznego



Rycina 2. Czynniki wpływające na odstęp QT



**Hipokaliemia,
hipomagnezemia
i hipokalcemia mogą
wydłużać odstęp QT**



**Wydłużenie QTc
w przebiegu udaru
niedokrwiennego mózgu
stanowi czynnik
prognostyczny**

w porze nocnej może wyzwać ostre zespoły wieńcowe i być przyczyną SCD.

■ **Aktywność układu autonomicznego a QTc**

Schwartz [24] stwierdził, że przewaga układu współczulnego jest istotną przyczyną wydłużenia QTc i SCD. Ponadto wykazano, iż zmniejszona aktywność układu przywspółczulnego u diabetyków również skutkuje wydłużeniem QTc [25]. Wydłużenie QTc częściej stwierdzano też u osób z zaburzeniami nastroju i depresją [26].

■ **Płeć a różnice w odstępach QTc**

Nie ma różnicy między QTc noworodków płci męskiej i żeńskiej [27]. W okresie pokwitania QTc u chłopców ulega skróceniu w porównaniu do równolatków płci żeńskiej i tak pozostaje do wieku 50–55 lat (przeciętnie QTc jest o 20 ms krótsze). Ma to bezpośredni związek ze stężeniem androgenów. Opierając się na ocenie czynników ryzyka, można by się spodziewać wystąpienia częstoskurczu typu TdP u 45% kobiet, jednakże jest on obserwowany u 70% pacjentek [28, 29].

■ **Fazy cyklu miesięczkowego a odstęp QTc**

Rodriguez i wsp. [30] obserwowali 58 zdrowych osób (38 mężczyzn i 20 kobiet) w wieku 21–40 lat. Pacjenci otrzymywali dożylnie małą dawkę ibutilidu (lek antyarytmiczny wydłużający odstęp QT). Mężczyźni byli badani jeden raz, kobiety trzykrotnie w każdej z faz cyklu miesięczkowego (faza folikularna, jajczkowanie, faza lutealna). Największe wydłużenie QTc obserwowano w pierwszej połowie cyklu. Jeżeli nie podawano leku antyarytmicznego, QTc był stabilny we wszystkich fazach cyklu.

■ **Wiek, choroby układu krążenia a odstęp QTc**

Odstęp QTc ulega wydłużeniu u osób starszych [32], nawet jeżeli nie chorują na cho-

roby układu krążenia. Czynnikiem ryzyka wydłużenia QTc jest obecność choroby niedokrwiennej serca, zwłaszcza jeżeli współistnieje z nadciśnieniem i przerostem lewej komory mięśnia serca [34].

■ **Elektrolity a odstęp QT**

Zmiany stężenia elektrolitów, szczególnie hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia mogą wydłużać odstęp QT [33, 34]. Wiele czynników może mieć wpływ na stężenie elektrolitów, na przykład stosowanie diuretyków lub gwałtowne wymioty albo biegunka. Wykazano związek między intensywnym wysiłkiem fizycznym i zmęczeniem a hipokaliemią [35]. Hatta i wsp. [9] donosili, że średni odstęp QT u pacjentów psychiatrycznych na oddziałach pomocy doraźnej był wydłużony (śr. 453 ms). Był on dłuższy u pacjentów psychiatrycznych hospitalizowanych z przyczyn nagłych, z dużym pobudzeniem psychoruchowym. Przyczyną tego była najczęściej współistniejąca hipokaliemia, prawdopodobnie na skutek stresu i aktywacji układu współczulnego.

■ **Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego a QTc**

Choroby mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych są znanym czynnikiem powodującym wydłużenie odstępu QTc w elektrokardiogramie. Notowane są przypadki nawracających częstoskurczów komorowych typu TdP w przebiegu krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego [36]. Wydłużenie QTc w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu stanowi czynnik prognostyczny i związane jest z większą śmiertelnością w populacji tych pacjentów [37].

■ **Czynniki farmakodynamiczne/ farmakokinetyczne a odstęp QT**

Leki mogą mieć wpływ na przepływ przez kanały potasowe i zaburzać synchroniczny przepływ jonów w pojedynczych komórkach mięśnia sercowego podczas okresu repola-

ryzacji. Szybko aktywowana podjednostka IK odgrywa kluczową rolę w generowaniu arytmii [38]. Od 5 do 10% osób jest genetycznie uwarunkowanych wolnymi metabolizatorami, a mutacja genetyczna dotyczy CYP2D6. U takich chorych wpływ leków antypsychotycznych może być dużo silniej wyrażony. Idle [39] donosił o blokowaniu izoenzymu 2D6 cytochromu P450 przez niektóre leki, co może się przyczyniać do podwyższenia stężenia leków przeciwpsychotycznych.

Ocenia się, że ponad połowa obecnie stosowanych leków (w tym leki wydłużające odstęp QT) jest metabolizowana w wątrobie przez układy enzymatyczne cytochromu P450, w tym przez izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6. Hamowanie tych izoenzymów może powodować wzrost stężenia leków przeciwpsychotycznych metabolizowanych tą drogą. Arytmie zagrażające życiu mogą pojawić się podczas jednoczesnego stosowania innego leku metabolizowanego przez ten układ enzymatyczny (np. ketokonazol, makrolidy). Dochodzi wówczas do wzrostu stężenia leku wydłużającego QT do granic zagrażających napadem częstoskurczu komorowego [2, 3, 6, 40]. Dlatego nawet niewielkie wydłużenie odstępu QT podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych przy zastosowaniu innych leków blokujących ich metabolizm może przyczynić się do wystąpienia groźnych arytmii komorowych.

■ Niedoczynność tarczycy a QTc

W piśmiennictwie medycznym opisano pojedyncze przypadki napadów, zagrażających życiu częstoskurczów typu TdP spowodowanych wydłużeniem odstępu QT w przebiegu ciężkiej niedoczynności tarczycy w mechanizmie nabytego zespołu wydłużonego QT [41, 42].

■ Alkohol a QTc

Przypadki częstoskurczu komorowego typu TdP były opisywane podczas zatrucia alkoholem etylowym. Alkohol ma wpływ na za-

pis elektrokardiograficzny, a zmiany, jakie są stwierdzane w elektrokardiogramie, zależą od stężenia alkoholu w surowicy krwi i od współistniejącej choroby serca. Najczęściej opisywane są niespecyficzne zmiany okresu repolaryzacji, a także bradykardia zatokowa i zaburzenia przewodzenia. Zarówno w przewlekłym alkoholizmie, jak i w przypadku pojedynczych epizodów nadużycia alkoholu rośnie ryzyko śmierci z przyczyn sercowych [43].

■ Zespół wrodzonego wydłużonego QT

Wiele odmian zespołu wrodzonego wydłużonego QT przebiega z wysokim ryzykiem nagłej śmierci sercowej [39, 44–46]. Częstość występowania szacuje się na 1/5000 urodzeń. Liczbę zgonów z powodu tego zespołu w Stanach Zjednoczonych szacuje się na 3000–4000/rok — głównie są to dzieci i młodzi dorośli. Nagła śmierć sercowa jest objawem w 9% przypadków wrodzonego zespołu wydłużonego QT u dzieci. Więcej niż 71% spośród nieleczonych pacjentów umiera przed 15. rż. [47]. Pierwszym objawem zespołu mogą być utraty przytomności spowodowane częstoskurczem typu TdP. Najczęściej obserwuje się samoistny powrót rytmu zatokowego. Czasem jednak częstoskurcz przechodzi w migotanie komór, co prowadzi do zatrzymania krążenia i śmierci.

POMIAR ODSTĘPU QT I WSKAZANIA DO INTERWENCJI

Mimo wielu zastrzeżeń, w pomiarach odstępu QTc powszechnie jest używany wzór Bazetta. Garson [21] opisał wiele szczegółów odnośnie samego pomiaru odstępu QT. Moss [48] przeprowadził liczne badania dotyczące tego, jaka jest prawidłowa wartość QTc. Bednar i wsp. [16] po analizie ponad 100 przypadków częstoskurczu TdP, w których zanotowano, jaki był odstęp QTc, stwierdzili, że większość przypadków TdP przebiegało z wydłużeniem odstępu QT lub QTc powyżej 500 ms. Klinicyści powinni być więc bardzo ostroż-



**Ważne jest, aby klinicyści
wnikliwie analizowali
elektrokardiogramy
pacjentów, u których
stosowane są leki
potencjalnie wydłużające
odstęp QT, w tym również
leki przeciwpsychotyczne**

ni, kiedy odstęp QT jest między 450 a 500 ms, a bardzo niebezpiecznym stanem jest przekroczenie wartości 500 ms.

WNIOSKI

Jako że wydłużenie odstępu QT jest czynnikiem ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu, a zwłaszcza częstoskurczu o typie TdP, ważne jest, aby klinicyści wnikliwie analizowali elektrokardiogramy pacjentów, u których stosowane są leki potencjalnie wydłużające odstęp QT, w tym również leki przeciwpsychotyczne. Jest to szczególnie istotne w sytuacjach predysponujących do jego wydłużania (hipokaliemia, hipomagnezemia, stres, inne leki wydłużające QT) oraz u pacjentów z rozpoznaną już uprzednio chorobą układu krążenia lub czynnikami ryzyka chorób układu krążenia. Należy pamiętać, że nie każde zaburzenia świadomości, zasłabnięcia czy utraty przytomności u pacjentów leczonych przeciwpsychotycznie mają swoją przyczynę w chorobie podstawowej. Może być to objawem groźnej arytmii i należy zawsze o tym pamiętać.

PIŚMIENNICTWO

- Schwartz P.J., Moss A.J., Vincent G.M., Crampton R.S. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88 (2): 782–784.
- Fenichel R.R., Malik M., Antzelevitch C. i wsp. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2004; 15 (4): 475–495.
- Abriel H., Schlapfer J., Keller D.I. i wsp. Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: an iatrogenic channelopathy. *Swiss Med. Wkly.* 2004; 134 (47–48): 685–694.
- Katchman A.N., Koerner J., Tosaka T., Woosley R.L., Ebert S.N. Comparative evaluation of HERG currents and QT intervals following challenge with suspected torsadogenic and nontorsadogenic drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 316 (3): 1098–1106.
- Clancy C.E., Kurokawa J., Tateyama M., Wehrens X.H., Kass R.S. K⁺ channel structure-activity relationships and mechanisms of drug-induced QT prolongation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2003; 43: 441–461.
- Glassman A.H., Bigger J.T. Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158 (11): 1774–1782.
- Welch R., Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J. Psychiatry Neurosci.* 2000; 25 (2): 154–160.
- Fayek M., Kingsbury S.J., Zada J., Simpson G.M. Cardiac effects of antipsychotic medications. *Psychiatr. Serv.* 2001; 52 (5): 607–609.
- Hatta K., Takahashi T., Nakamura H., Yamashiro H., Yonezawa Y. Prolonged QT interval in acute psychotic patients. *Psychiatry Res.* 2000; 94 (3): 279–285.
- Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N., Jones S.J., Thomas S.H. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355 (9209): 1048–1052.
- Kelly H.G., Fay J.E., Lavery S.G. Thioridazine hydrochloride (mellaril): its effect on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can. Med. Assoc. J.* 1963; 89: 546–554.
- Fowler N.O., McCall D., Chou T.C., Holmes J.C., Hanenson I.B. Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs. *Am. J. Cardiol.* 1976; 37 (2): 223–230.
- Donatini B., Le Blaye I., Krupp P. Transient cardiac pacing is insufficiently used to treat arrhythmia associated with thioridazine. *Cardiology* 1992; 81 (6): 340–341.
- Mehtonen O.P., Aranko K., Malkonen L., Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991; 84 (1): 58–64.
- Clancy C.E., Kurokawa J., Tateyama M., Wehrens X.H., Kass R.S. K⁺ channel structure-activity relationships and mechanisms of drug-induced QT prolongation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2003; 43: 441–461.
- Bednar M.M., Harrigan E.P., Anziano R.J., Camm A.J., Ruskin J.N. The QT interval. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2001; 43 (5 suppl. 1): 1–45.
- Funck-Brentano C., Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72 (6): 17B–22B.
- Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12 (4): 411–420.
- Browne K.F., Prystowsky E., Heger J.J., Zipes D.P. Modulation of the Q-T interval by the autonomic nervous system. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1983; 6 (5 Pt 2): 1050–1056.
- Morganroth J., Brozovich F.V., McDonald J.T., Jacobs R.A. Variability of the QT measurement in healthy men, with implications for selection of an abnormal QT value to predict drug toxicity and proarrhythmia. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67 (8): 774–776.
- Garson A. Jr. How to measure the QT interval: what is normal? *Am. J. Cardiol.* 1993; 72 (6): 14B–16B.

22. Cohen M.C., Rohitla K.M., Lavery C.E., Muller J.E., Mittleman M.A. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (11): 1512–1516.
23. Lavery C.E., Mittleman M.A., Cohen M.C., Muller J.E., Verrier R.L. Nonuniform nighttime distribution of acute cardiac events: a possible effect of sleep states. *Circulation* 1997; 96 (10): 3321–3327.
24. Schwartz P.J. QT prolongation, sudden death, and sympathetic imbalance: the pendulum swings. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12 (9): 1074–1077.
25. Takahashi N., Nakagawa M., Saikawa T. i wsp. Regulation of QT indices mediated by autonomic nervous function in patients with type 2 diabetes. *Int. J. Cardiol.* 2004; 96 (3): 375–379.
26. Takimoto Y., Yoshiuchi K., Akabayashi A. Effect of mood states on QT interval and QT dispersion in eating disorder patients. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008; 62 (2): 185–189.
27. Rautaharju P.M., Zhou S.H., Wong S. i wsp. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can. J. Cardiol.* 1992; 8 (7): 690–695.
28. Ebert S.N., Liu X.K., Woosley R.L. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J. Womens Health* 1998; 7 (5): 547–557.
29. Abi-Gerges N., Philp K., Pollard C., Wakefield I., Hammond T.G., Valentin J.P. Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to torsades de pointes. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2004; 18 (2): 139–151.
30. Rodriguez I., Kilborn M.J., Liu X.K., Pezzullo J.C., Woosley R.L. Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA* 2001; 285 (10): 1322–1326.
31. Lubart E., Segal R., Yearovoi A., Fridenson A., Baumoehl Y., Leibovitz A. QT interval disturbances in hospitalized elderly patients. *Isr. Med. Assoc. J.* 2009; 11 (3): 147–150.
32. Festa A., D'Agostino R. Jr., Rautaharju P., Mykkanen L., Haffner S.M. Relation of systemic blood pressure, left ventricular mass, insulin sensitivity, and coronary artery disease to QT interval duration in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86 (10): 1117–1122.
33. Trojak B., Astruc K., Pinoit J.M. i wsp. Hypokalemia is associated with lengthening of QT interval in psychiatric patients on admission. *Psychiatry Res.* 2009; 169 (3): 257–260.
34. de Ponti F., Poluzzi E., Cavalli A., Recanatini M., Montanaro N. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview. *Drug Saf.* 2002; 25 (4): 263–286.
35. Zorbas Y.G., Ichinose M.N., Sakagami M.B. Fluid electrolyte changes in physically healthy subjects during prolonged restriction of motor activity and daily hyperhydration. *Mater. Med. Pol.* 1993; 25 (2): 97–107.
36. Kukla P., Bromblik A., Malecka-Tomasik D., Słowiak-Lewinska T. Intracranial hemorrhage complicated by recurrent polymorphic ventricular torsade de pointes tachycardia. *Kardiolog. Pol.* 2003; 58 (5): 390–393.
37. Stead L.G., Gilmore R.M., Bellolio M.F. i wsp. Prolonged QTc as a predictor of mortality in acute ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2009; 18 (6): 469–474.
38. Tan H.L., Hou C.J., Lauer M.R., Sung R.J. Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122 (9): 701–714.
39. Idle J.R. The heart of psychotropic drug therapy. *Lancet* 2000; 355 (9217): 1824–1825.
40. Kadish A.H., Weisman H.F., Veltri E.P., Epstein A.E., Slepian M.J., Levine J.H. Paradoxical effects of exercise on the QT interval in patients with polymorphic ventricular tachycardia receiving type Ia antiarrhythmic agents. *Circulation* 1990; 81 (1): 14–19.
41. Fredlund B.O., Olsson S.B. Long QT interval and ventricular tachycardia of „torsade de pointe” type in hypothyroidism. *Acta Med. Scand.* 1983; 213 (3): 231–235.
42. Kukla P., Szczuka K., Słowiak-Lewinska T. i wsp. Acquired long QT syndrome with torsade de pointes in a patient with primary hypothyroidism. *Kardiolog. Pol.* 2003; 58 (3): 224–226.
43. Trejbal K., Mitro P. ECG changes in alcoholic intoxication. *Vnitr. Lek.* 2008; 54 (4): 410–414.
44. Sauer A.J., Moss A.J., McNitt S. i wsp. Long QT syndrome in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (3): 329–337.
45. Jackman W.M., Friday K.J., Anderson J.L., Aliot E.M., Clark M., Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1988; 31 (2): 115–172.
46. El-Sherif N., Turitto G. The long QT syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1999; 22 (1 Pt 1): 91–110.
47. Vincent G.M. Long QT syndrome. *Cardiol. Clin.* 2000; 18 (2): 309–325.
48. Moss A.J. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72 (6): 23B–25B.