

Zespół wydłużonego QT w przebiegu leczenia olanzapiną

Long QT syndrome due to olanzapine administration

Marianna Janion, Aneta Dudek, Janusz Sielski, Agnieszka Janion-Sadowska

Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Kielce

Abstract

A case of a 53 year old female with olanzapine – induced QT interval prolongation and ventricular fibrillation is described. The relationship between neuroleptic drugs and the risk of sudden cardiac death is discussed.

Key words: long QT syndrome, olanzapine

Kardiol Pol 2006; 64: 986-988

Wstęp

Zespół wydłużonego QT (*long QT syndrome*, LQTS) jest stanem klinicznym o niejednorodnej etiologii. Charakteryzuje się wydłużeniem odstępu QT w EKG powyżej 600 ms, złośliwymi arytmiami komorowymi, napadowymi objawami zespołu MAS oraz dużym ryzykiem nagłego zgonu sercowego (*sudden cardiac death*, SCD). Wartość odstępu QT skorygowana względem częstości rytmu (QTc) wg Bazetta u kobiet nie powinna przekraczać 460 ms, a u mężczyzn 450 ms. Obserwowane w wielu sytuacjach klinicznych wydłużenie QTc powyżej 500 ms u obojga płci wiąże się ze zwiększonym ryzykiem SCD z powodu częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (TdP) [1, 2]. Przedłużone epizody tego częstoskurczu mogą przekształcać się w migotanie komór (VF) [2, 3].

Ryzyko SCD u chorych z LQTS szacuje się głównie na podstawie występowania w wywiadzie omdleń, udokumentowanego TdP lub zatrzymania krążenia, które mają udowodnioną wartość prognostyczną. Czas QTc jest słabym predyktorem narażenia na poważne powikłania, jednak w praktyce klinicznej jest najistotniejszym, łatwym do zmierzenia wskaźnikiem zagrożenia [1]. Zespół wydłużonego QT może mieć podłoże genetyczne (pierwotny, wrodzony LQTS) oraz wtórne, najczęściej spowodowany zażywaniem leków (jatrogeny LQTS) [4–6].

Celem pracy jest podkreślenie związku pomiędzy stosowaniem leków niekardiologicznych a ryzykiem wydłużenia odstępu QT i SCD.

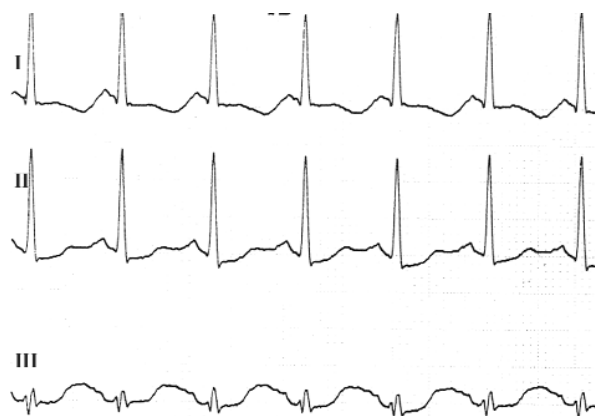
Opis przypadku

Dotychczas nieleczonej, 53-letniej kobiety została przyjęta na oddział chirurgii z powodu objawów ostrego zapalenia trzustki będącego powikłaniem kamicy żółciowej. W wywiadzie schizofrenia paranoidalna leczona olanzapiną (preparat Zolafren). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższoną aktywność amylazy w surowicy krwi do 672 IU/L, ALT 295 U/L oraz hipokaliemię K^+ 3,4 mmol/L. Chora otrzymywała olanzapinę do dnia zabiegu. W 1. dobie po cholecystektomii wystąpiło nagłe zatrzymanie krążenia (NZK) w mechanizmie VF udokumentowane EKG z defibrylatora. Podjęto czynności reanimacyjne i uzyskano powrót skutecznej hemodynamicznie czynności serca. Chora w stanie bardzo ciężkim, nieprzytomna, sztucznie wentylowana, została przekazana na oddział intensywnej terapii kardiologicznej (OITK). Śpiączka poreanimacyjna utrzymywała się przez 4 tygodnie. Przy przyjęciu zwracała uwagę hipokaliemią K^+ 3,2 mmol/L utrzymująca się przez kilka kolejnych dni pomimo intensywnej dożylniej suplementacji potasu. W EKG przy przyjęciu stwierdzono rytm zato-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marianna Janion, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, tel./faks: +48 41 367 14 56, e-mail: mjanion@interia.pl

Praca wpłynęła: 19.12.2005. Zaakceptowana do druku: 11.01.2006.



Rycina 1. Najdłuższy odstęp QT: 480 ms, QTc: 660 ms

kowy miarowy o częstości 117/min, normogram, zespół rSr' w V1 (czas trwania zespołu QRS 90 ms), QTc 500 ms. W kolejnych dniach w EKG obserwowano utrzymujący się wydłużony odstęp QTc, maksymalnie do 660 ms (Rycina 1). Nie stwierdzono biochemicznych cech ostrej martwicy mięśnia serca. W 10. dobie wykonano tracheostomię, którą utrzymano przez kolejne 25 dni. W badaniu przedmiotowym, badaniu radiologicznym klatki piersiowej oraz echokardiografii przez ścianę klatki piersiowej nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. W badaniu EKG metodą Holtera wykonanym w 29. dobie obserwowano rytm zatokowy o średniej częstości 69/min, maksymalnej 92/min, minimalnej 60/min oraz pojedyncze przedwczesne pobudzenia komorowe (14/dobę).

Od 26. doby obserwowano stopniowy powrót świadomości. W kolejnych dniach stan chorej pozostawał stabilny, QTc uległo skróceniu do 450 ms. Chorą rehabilitowano, uzyskując bardzo dobry efekt oraz pełny powrót świadomości. W 28. dobie, po uwzględnieniu dotychczasowego przebiegu choroby zasadniczej, na zlecenie prowadzącego lekarza psychiatry do leczenia ponownie włączono olanzapinę, która przy utrzymanym stabilnym poziomie potasu nie powodowała wydłużenia QTc.

Po 43 dniach hospitalizacji na OITK chorą przeniesiono do szpitala psychiatrycznego, zalecając suplementację potasu, leki oszczędzające potas, β -adrenolityk, kontrolę jonogramu oraz okresową kontrolę QTc. W 6 mies. po wystąpieniu NZK stan chorej pozostaje stabilny, poziom potasu jest prawidłowy, QTc wynosi 450 ms (Rycina 2.).

Dyskusja

Wśród wtórnych LQTS najlichnieszą grupę stanowią zespoły polekowe, pochodzenia toksycznego i spowodowane dyselektroliami. Monitorowanie odstępu QTc



Rycina 2. EKG po 6-mies. obserwacji, QT: 480 ms, QTc: 450 ms

ma duże znaczenie, jeśli u chorego występują czynniki ryzyka częstoskurczu komorowego typu TdP [2–6].

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 izoenzym CYP3A4. 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 [2–6]. 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 zależności od ryzyka wystąpienia TdP i VF w trakcie ich stosowania. Do leków, których wpływ na potencjał czynnościowy może być niekorzystny, zalicza się leki antyarytmiczne należące do klasy Ia i III wg klasyfikacji Vaughana-Williamsa oraz leki powszechnie stosowane w psychiatrii, gastroenterologii czy przy leczeniu zakażeń [2, 6–9]. Liczne publikacje i analizy wskazują, że stosowanie tych leków jest związane z 3-krotnym wzrostem ryzyka SCD.

Wśród tych leków znalazły się m.in. leki psychotropowe stosowane w leczeniu schizofrenii. Schizofrenia występuje z częstością 1% w populacji ogólnej, co odzwierciedla skalę problemu stosowania leków niekardiologicznych o potencjalnym proarytmicznym mechanizmie działania [4]. Najdokładniejsze dane dotyczące wydłużania odstępu QT przez neuroleptyki pochodzą z badania przeprowadzonego przez firmę Pfizer na zlecenie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) [7]. Wynika z niego, że atypowe neuroleptyki są stosunkowo bezpieczne w porównaniu z lekami starszej generacji. Spośród leków nowszych risperidon dość istotnie (średnio o 12 ms) wydłużał odstęp QT. Z tego

powodu, pomimo iż do tej pory nie stwierdzono związku pomiędzy przyjmowaniem risperidonu a występowaniem TdP, znajduje się on na liście leków przeciwwskazanych u chorych z LQTS [6, 7].

W świetle współczesnych poglądów główną przyczyną polekowych LQTS jest blokowanie kanałów potasowych kodowanych przez gen HERG (*human ether-a-go-go related gene*) [2, 8, 9]. Płyne przez nie 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 związane są również 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].

Celem niniejszej publikacji jest podkreślenie związku pomiędzy zażywaniem leków niekardiologicznych a ryzykiem wydłużenia odstępu QT i SCD. Przedstawiony przypadek kliniczny sugeruje, iż wystąpienie kilku niekorzystnych czynników wpływających na czas trwania repolaryzacji komór, takich jak hipokaliemia, stosowanie leków psychotropowych, płeć żeńska, stres okołoperacyjny itp., może wywołać groźną dla życia arytmie i NZK. Wydłużenie odstępu QT prawdopodobnie było spowodowane stosowaniem leku psychotropowego oraz hipokaliemią. Przemawia za tym wydłużenie się odstępu QT dopiero w momencie pojawienia się hipokaliemii w przebiegu okołoperacyjnym, pomimo wieloletniego stosowania tego leku. Jak ustalono, żaden z leków stosowanych do znieczulenia w czasie zabiegu nie miał udokumentowanego wpływu na wydłużenie odstępu QT.

W wielu badaniach oceniano olanzapinę jako lek stosunkowo bezpieczny pod względem wywoływania arytmii komorowych i SCD [7, 10]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że nawet niewielkie wydłużenie odstępu QT (o 4–6 ms), które powoduje olanzapina, przy współistnieniu innych niekorzystnych czynników (hipokaliemia, hipomagnezemia, stres, inne leki wydłużające QT lub blokujące metabolizm olanzapiny) może przyczynić się do wystąpienia groźnych arytmii komorowych [6]. Dlatego też u osób przyjmujących neuroleptyki należy monitorować odstęp QT, zwracać szczególną uwagę na sytuacje predysponujące do jego wydłużania i w miarę możliwości zapobiegać im.

Pomimo dużej liczby czynników predysponujących chorych do wydłużenia QT, do NZK dochodzi u niewielkiego odsetka [6, 7]. Szacuje się, że podczas stosowania leków niekardiologicznych mających wpływ na czas trwania odstępu QT incydenty SCD występują z często-

ścią 1/1000 osób/rok. Przeprowadzone badania kliniczne wykazały, że ryzyko SCD podczas stosowania niekardiologicznych leków proarytmogennych jest większe wśród kobiet, wśród osób powyżej 65. roku życia oraz we wczesnym okresie (poniżej 90 dni) stosowania danego leku [2].

Zalecane działania, których celem jest zwiększenie czujności, jeśli chodzi o efekty proarytmiczne zarówno leków dawno stosowanych, jak i nowych, polegają na powszechnym udostępnieniu szczegółowej listy leków powodujących wydłużenie odstępu QT. Ponadto obowiązkiem jest podanie informacji o blokowaniu kanału potasowego wszystkich nowych leków (HERG, badania przeprowadza się we wczesnej fazie, metodami *in vitro* i *in vivo* na modelach zwierzęcych) [8]. Należy unikać podawania leków, które zaburzają metabolizm i wydalanie leków wydłużających QT oraz leków, które wywołują zmiany sprzyjające powstaniu TdP (hipokaliemia, bradykardia).

U naszej chorej, wobec wieloletniej skutecznej terapii choroby podstawowej olanzapiną, po wnikliwej analizie zdecydowano o ponownym włączeniu tego leku z zaleceniem utrzymywania prawidłowego stężenia potasu oraz systematycznej kontroli stanu klinicznego.

Piśmiennictwo

1. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 278-84.
2. Abriel H, Schlapfer J, Keller DJ, et al. Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: an iatrogenic channelopathy. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 685-94.
3. Kadish AH, Weisman HF, Veltri EP, et al. Paradoxical effects of exercise on the QT interval in patients with polymorphic ventricular tachycardia receiving type Ia antiarrhythmic agents. *Circulation* 1990; 81: 14-9.
4. Study group on molecular basis of arrhythmias. Inherited Arrhythmias Database. <http://pc4.fsm.it:81/cardmoc/>.
5. Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, et al. Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 475-95.
6. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-82.
7. FDA Briefing Document for Zeldox Capsules. *Pfizer Inc.*, New York 2000: 116.
8. Katchman AN, Koerner J, Tosaka T, et al. Comparative evaluation of HERG currents and QT intervals following challenge with suspected torsadogenic and non-torsadogenic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 8: 1124.
9. Clancy CE, Kurokawa J, Tateyama M, et al. K⁺ channel structure-activity relationships and mechanisms of drug-induced QT prolongation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 441-61.
10. Czekalla J, Beasley CM Jr, Dellva MA, et al. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 191-8.