

Παράταση QT διαστήματος, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου και ψυχοτρόπα φάρμακα

Θεοχάρης Χ. Κυζιρίδης
Ψυχίατρος-Επιμελητής Β΄ ΕΣΥ, Γ΄ Ψυχιατρική κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το διάστημα QT αντανakλά τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας των μυοκαρδιακών κυττάρων. Η παράτασή του στο ηλεκτροκαρδιογράφημα σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (TdP) και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου με τον τελευταίο να αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες πρόωρης θνησιμότητας στους ψυχιατρικούς ασθενείς. Το γεγονός ότι μόνο ένα μέρος των ασθενών με φαρμακοεπαγόμενη παράταση QT διαστήματος εμφανίζουν TdP ή πεθαίνουν δείχνει ότι η παράταση QT μόνο δεν είναι ο τέλειος βιολογικός δείκτης για την πρόβλεψη εμφάνισης της αρρυθμίας. Παρ' όλα αυτά, εξακολουθεί να είναι χρήσιμος αλλά πρέπει να συνδυάζεται με άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου.

Η εργασία αποτελεί περιγραφική ανασκόπηση που βασίστηκε σε αναζήτηση σε βιβλία αναφοράς και στις βάσεις δεδομένων PubMed και ScienceDirect χρησιμοποιώντας τους όρους [Torsades de pointes OR QT prolongation] AND [Psychotropic drugs OR antipsychotics OR antidepressants]. Σκοπός της είναι η παρουσίαση βασικών γνώσεων για την παθοφυσιολογία της αρρυθμίας TdP και της παράτασης QT διαστήματος και τη συσχέτισή τους με τα ψυχοτρόπα φάρμακα.

Η TdP είναι σχετικά βραδεία ταχυκαρδία και σε κάποιες περιπτώσεις τερματίζεται αυτόματα ακόμη και χωρίς να εμφανίζονται κλινικά συμπτώματα. Η διάγνωση βασίζεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, τα συμπτώματά της είναι παρόμοια με αυτά κάθε ταχυαρρυθμίας και σχετίζονται με τον ρυθμό της καρδιάς και τις επιδράσεις του στην αρτηριακή πίεση και στο καρδιακό έργο. Η παράταση QT και η TdP είναι αποτελέσματα δομικών και λειτουργικών διαταραχών ιοντικών διαύλων και συναφών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη διεργασία της επαναπόλωσης των κοιλιών.

Τα ψυχοτρόπα φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως, όχι μόνο σε ψυχιατρικούς ασθενείς αλλά και σε πολλούς ασθενείς με σωματικά νοσήματα. Μπορούν να επηρεάσουν τη μετάδοση των ηλεκτρικών ερεθισμάτων από τον φλεβόκομβο στο κοιλιακό μυοκάρδιο με διάφορους τρόπους και οι περισσότερες κατηγορίες τους παρατείνουν το QT διάστημα σε θεραπευτικές ή τοξικές δόσεις. Έτσι, η προσεκτική χορήγησή τους και η παρακολούθηση των ασθενών, ιδιαίτερα των νοσηλευόμενων, έχει μεγάλη σημασία.

Περισσότερα δεδομένα υπάρχουν για τα αντιψυχωσικά και τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Μεταξύ των πρώτων, πιο επικίνδυνα θεωρούνται τα παλαιότερα, κλασικά φάρμακα, ιδιαίτερα τα χαμηλής ισχύος. Προσοχή απαιτείται κατά τη χορήγηση θειοριδαζίνης, αλοπεριδόλης, πιμοζίδης, σερτινδόλης και ζιπρασιδόνης. Μεταξύ των δεύτερων, μεγαλύτερη προσοχή απαιτείται για τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τη σιταλοπράμη και την εσιταλοπράμη. Από τις υπόλοιπες ομάδες φαρμάκων αρκετά δεδομένα υπάρχουν για τη μεθαδόνη.

Λέξεις Κλειδιά: Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, παράταση QT, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (TdP), φαρμακοεπαγόμενες ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές, ψυχοτρόπα φάρμακα

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Θεοχάρης Χ. Κυζιρίδης
e-mail: theocharis_kyziridis@yahoo.gr

Ημερομηνία υποβολής: 15/01/2021
Ημερομηνία δημοσίευσης: Μάρτιος 2022

Σημείωμα εκδότη: Η παρούσα δημοσίευση εκφράζει την προσωπική άποψη του συγγραφέως.

Αναφορά του άρθρου ως: Κυζιρίδης Θ. (2022). Παράταση QT διαστήματος, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου και ψυχοτρόπα φάρμακα. Ελληνικό Περιοδικό Νοσηλευτικής Επιστήμης 15(1): 43-59, doi: <https://doi.org/10.24283/hjns.202215>

ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Η παράταση QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου
- Αυτή η αρρυθμία, παρότι σχετικά σπάνια, μπορεί, σε κάποιες περιπτώσεις, να προκαλέσει κοιλιακή μαρμαρυγή και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο
- Πολλά φάρμακα μπορούν να επάγουν τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες και τα ψυχοτρόπα φάρμακα αποτελούν μία από τις συχνότερες κατηγορίες
- Αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά και μεθαδόνη ενοχοποιούνται συχνότερα
- Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς επηρεάζονται περισσότερο, γι' αυτό το λόγο απαιτούνται προγράμματα πρόληψης και εκτίμησης κινδύνου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ψυχοτρόπα φάρμακα επιδρούν στην καρδιά με έμμεσο ή άμεσο τρόπο μέσω κεντρικών ή περιφερικών νευροδιαβιβαστικών και νευροορμονικών συστημάτων. Μπορεί να επηρεάσουν τον καρδιακό ρυθμό, τη γένεση και την αγωγή των καρδιακών ώσεων, τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου, την αρτηριακή πίεση και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (Kovacs & Agora 2008). Η ικανότητα ορισμένων εξ αυτών να επάγουν αρρυθμίες είναι γνωστή εδώ και πολλά χρόνια, με χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτό των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (ΤΚΑ) (Goldberg & Ernst 2019).

Αρρυθμίες που μπορούν να οδηγήσουν στο θάνατο, όπως η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes [TdP]), μπορεί να προκληθούν από φαρμακοεπαγόμενη παράταση της κοιλιακής επαναπόλωσης (Roden 2004). Σε αυτές τις περιπτώσεις, πολλές φορές τα διαστήματα QT και QTc (διορθωμένο για τον αριθμό σφύξεων QT) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ξεπερνούν τα 500 msec (Bednar et al 2001), με τη συχνότερη τιμή να βρίσκεται στο εύρος 600-649 msec (Vieweg et al 2009). Η καρδιακή ανακοπή λόγω TdP στα πλαίσια φαρμακοεπαγόμενης παράτασης QT είναι σπάνιο αλλά δυνητικά σοβαρό γεγονός, ιδιαίτερα για νοσηλευόμενους ασθενείς (Drew et al 2010).

Σκοπός της εργασίας είναι να εισάγει στον αναγνώστη στις έννοιες της παράτασης του QT διαστήματος και της αρρυθμίας TdP, στη σημασία που έχουν αυτές για την καθημερινή κλινική πράξη και στη σχέση τους με τα ψυχοτρόπα φάρμακα. Γι' αυτό το λόγο, έγινε αναζήτηση πληροφοριών σε βιβλία αναφοράς και συναφών άρθρων στις βάσεις δεδομένων PubMed και ScienceDirect.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η συνολική επίπτωση φαρμακοεπαγόμενης αρρυθμίας TdP είναι δύσκολο να υπολογιστεί καθώς η αρρυθμία είναι συχνά παροδική και η ακριβής διάγνωση απαιτεί τη λήψη ΗΚΓ κατά το επεισόδιό της (Schwartz & Woosley 2016). Δύσκολη είναι και η εκτίμηση της συχνότητας

του θανάτου που οφείλεται σε TdP επειδή, αν ο ασθενής πεθάνει χωρίς προηγουμένως να έχει ληφθεί ΗΚΓ, δεν αναγνωρίζεται η αρρυθμία ως αιτία αιφνίδιου θανάτου. Αυτός είναι πιθανώς ο λόγος που οι θάνατοι δεν είναι κυρίαρχο χαρακτηριστικό στις περισσότερες σειρές ασθενών με TdP (Pearson & Woosley 2005).

Με αυτά υπόψη, μελέτες έχουν δείξει ότι παράταση QT διαστήματος και TdP ευθύνονται για 5-7% των περιπτώσεων κοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακής μαρμαρυγής και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (Molokhia et al 2008), ετήσιο ρυθμό 0,8-1,2 περιπτώσεων ανά εκατομμύριο άτομα-έτη (Molokhia et al 2008), συμπτωματική φαρμακοεπαγόμενη παράταση QT διαστήματος 2,5 ανά εκατομμύριο άτομα-έτη για άνδρες και 4 για τις γυναίκες (Sarganas et al 2014) και επίπτωση 4 περιπτώσεων ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως (Isbister et al 2010).

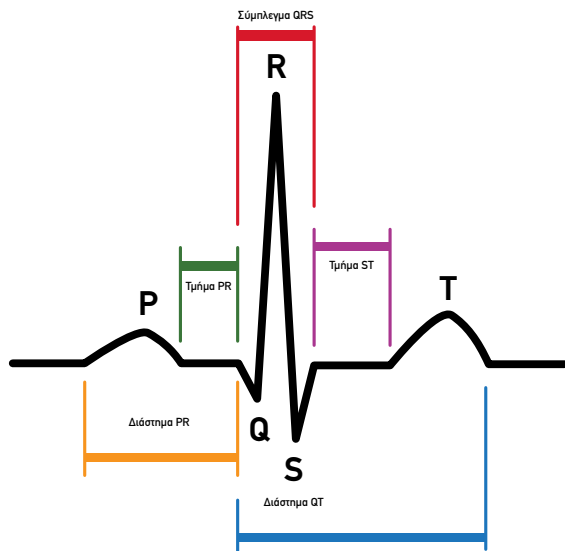
Η παράταση QTc διαστήματος είναι συχνότερη μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών, ιδιαίτερα όσων νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (Tisdale 2018), και μελέτες έχουν δείξει ποσοστά επιπολασμού 24-52% (Seftchick et al 2009, Hoogstraaten et al 2014).

QT ΔΙΑΣΤΗΜΑ

Το διάστημα QT (Εικόνα 1) αποτελεί ένα μέτρο του χρόνου από την έναρξη του κύματος Q μέχρι το πέρας του κύματος T στον ηλεκτρικό κύκλο της καρδιάς. Συνδυάζει δηλαδή τις περιόδους κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης (Cavero et al 2000) αντανακλώντας τη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας των μυοκαρδιακών κυττάρων (Shah et al 2014).

Κατά τη μέτρηση του QT διαστήματος, η ταχύτητα καταγραφής του χαρτιού στο ΗΚΓ πρέπει να είναι 50 mm/sec. Η μέτρηση ξεκινά από την αρχή του επάρματος QRS, τελειώνει στο πέρας του κύματος T και ορίζεται σαν το σημείο επιστροφής στην ισοηλεκτρική γραμμή σε ΗΚΓ 12 απαγωγών, κατά προτίμηση στην απαγωγή II (Stollberger et al 2005) ή ακόμη και στις απαγωγές V1, V2 ή V5, δηλαδή σε κάποια απαγωγή με το μεγαλύτερο διάστημα QT

Εικόνα 1. Διάστημα QT στο ΗΚΓ (Douedi & Douedi 2020)



(Bernstein 1997). Επειδή το διάστημα QT ελαττώνεται με την ταχυκαρδία, γίνεται διόρθωσή του για τον καρδιακό ρυθμό και αναφέρεται ως QTc (Stollberger et al 2005).

Το γεγονός ότι μόνο ένα μέρος των ασθενών με φαρμακοεπαγόμενη παράταση QT διαστήματος εμφανίζουν TdP ή πεθαίνουν δείχνει ότι η παράταση QT διαστήματος μόνο δεν είναι ο τέλειος βιολογικός δείκτης για την πρόβλεψη εμφάνισης TdP (Leonard et al 2013) και πρέπει να συνδυάζεται με άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για να έχει κλινική χρησιμότητα (Zeltser et al 2003).

Το φυσιολογικό εύρος του διαστήματος QTc είναι αρκετά μεγάλο (380–450 msec) και μπορεί να μεταβάλλεται με την ηλικία και το φύλο (Moss 2006). Η μέση τιμή του QTc στους υγιείς ενήλικους είναι περίπου 400 msec με τον κίνδυνο για εκδήλωση TdP να αυξάνεται με την αύξηση αυτού του διαστήματος (Stollberger et al 2005). Τιμές πάνω από 440–450 msec στους άνδρες και πάνω από 460–470 msec στις γυναίκες σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Schouten et al 1991) αν και οι πιο πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας συστήνουν ως ανώτερο όριο τα 480 msec τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες (Priori et al 2015). Προσοχή απαιτείται όταν το QTc διάστημα είναι πάνω από 500 msec ή όταν η προσθήκη ενός νέου φαρμάκου οδηγεί σε αύξηση αυτού του διαστήματος κατά 60 msec (Bednar et al 2001). Θα πρέπει πάντως να ληφθεί υπόψη ότι ο απόλυτος κίνδυνος ενός σοβαρού συμβάματος με τιμή QTc 600 msec είναι μικρότερος από 1/4.000 (Rasekh et al 2007).

ΑΡΡΥΘΜΙΑ TdP

Η παράταση του QT διαστήματος έχει αναγνωριστεί εδώ και καιρό ως μείζων αντιαρρυθμικός μηχανισμός (Hondegghem 2018) αλλά έχει πλέον καταστεί προαπαι-

τούμενο για διάγνωση TdP (Lipicky 1993). Δεν οδηγεί απαραίτητα σε αρρυθμία (Williams 1989) καθώς η παράταση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας είναι ένας πανίσχυρος αντιαρρυθμικός μηχανισμός: μπορεί αρχικά να σχετίζεται με εμφάνιση TdP αλλά, καθώς η παράταση αυξάνεται περαιτέρω, η TdP ελαττώνεται και, κατόπιν, παύει (Hondegghem 2018).

Η αρρυθμία TdP είναι σχετικά βραδεία ταχυκαρδία και μπορεί να γίνει ανεκτή αιμοδυναμικά. Σε κάποιες περιπτώσεις τερματίζεται αυτόματα ακόμη και χωρίς να εμφανίζονται κλινικά συμπτώματα. Τα ασυμπτωματικά επεισόδια μπορεί να είναι μάλιστα πολύ συχνότερα (Malik 2016). Τα συμπτώματα της TdP είναι παρόμοια με αυτά κάθε ταχυαρρυθμίας και σχετίζονται με τον ρυθμό της καρδιάς και τις επιδράσεις του στην αρτηριακή πίεση και στο καρδιακό έργο (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Κλινική εικόνα TdP (Tisdale 2018)

Θωρακικό άλγος (σε ασθενείς με υποκείμενη στεφανιαία νόσο)
Καρβουρία, ζάλη
Υπόταση
Προσυγκοπικά επεισόδια, συγκοπή
Αίσθημα παλμών
Επεισόδιο σπασμών (λόγω εγκεφαλικής υποξίας)
Δύσπνοια
Ταχυκαρδία
Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Στο ΗΚΓ (Εικόνες 2 και 3), υπάρχει μια χαρακτηριστική αρχική ακολουθία πριν την έναρξη της TdP, με το πρώτο κοιλιακό σύμπλεγμα της ακολουθίας να είναι συνήθως μια κοιλιακή έκτακτη συστολή ή η τελευταία από μια σειρά κοιλιακών έκτακτων συστολών. Ακολουθεί παύλα που τερματίζεται με φλεβοκομβική συστολή η οποία συχνά έχει παρατεταμένο QT διάστημα και έντονο κύμα U, με το οποίο συμπίπτει κοιλιακή εξωσυστολή και επάγει την έναρξη TdP (Yap & Camm 2003). Χαρακτηριστική είναι η μεταβολή στο εύρος και στη μορφολογία των συμπλεγμάτων QRS γύρω από την ισοηλεκτρική γραμμή παρότι μπορεί να μην είναι εμφανής σε όλες τις ΗΚΓ απαγωγές (Drew et al 2010). Ο αριθμός των σφύξεων κυμαίνεται από 160 ως 240/min, μικρότερος από τον αντίστοιχο στην κοιλιακή μαρμαρυγή, η οποία δεν τερματίζεται χωρίς απινίδωση. Αντιθέτως, η TdP, συνήθως, τερματίζεται αυτόματα αν και, σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να εξελιχθεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή οδηγώντας σε αιφνίδιο θάνατο (Drew et al 2010).

Παρότι η παράταση του QT διαστήματος ευνοεί την εμφάνιση TdP, η εκδήλωση της αρρυθμίας απαιτεί τη συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου (Shah et al 2014). Για να έχει προβλεπτική ακρίβεια και να είναι αποτελεσματική

Εικόνα 2. Παράταση QT (Pabba & Chakraborty 2020)



Εικόνα 3. ΗΚΓ εικόνα TdP (Cohagan & Brandis 2020)



για το κόστος της, η στρατηγική πρόβλεψης του κινδύνου εμφάνισης TdP πρέπει να λαμβάνει υπόψη τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή, το φάρμακο και την κλινική κατάσταση (Drew et al 2010) (Πίνακας 2).

Συστηματική ανασκόπηση (Vandael et al 2017) εξέτασε τους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση παράτασης του QTc διαστήματος και τους ταξινόμησε με βάση την ισχύ των ενδείξεών τους (Πίνακας 3).

Πίνακας 2. Σκορ Tisdale εκτίμησης κινδύνου παράτασης QTc (Tisdale 2016)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΒΑΘΜΟΙ	ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΠΑΡΑΤΑΣΗΣ QTc	
Ηλικία ≥ 68 ετών	1	Κατηγορία κινδύνου Χαμηλός	Σκορ < 7
Θήλυ φύλο	1		
Χρήση διουρητικών της αγκύλης	1		
Κάλιο ορού ≤ 3,5 mEq/Lt	2	Μέτριος	7-10
QTc κατά την εισαγωγή ≥ 450 ms	2		
Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	2		
≥ 2 φάρμακα που προκαλούν παράταση QTc	3	Υψηλός	> 11
Σήψη	3		
Καρδιακή ανεπάρκεια	3		
Ένα φάρμακο που προκαλεί παράταση QTc	3		
Μέγιστο σκορ κινδύνου	21		

Πίνακας 3. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση παράτασης QTc διαστήματος (Vandael et al 2016)

Πολύ ισχυρές ενδείξεις	Υποκαλιαιμία Φάρμακα καρδιαγγειακού συστήματος (διουρητικά και αντιαρρυθμικά) Φάρμακα που είναι τεκμηριωμένο ότι παρατείνουν το QT διάστημα
Ισχυρές ενδείξεις	Ηλικία ≥ 65 ετών Θήλυ φύλο Κάπνισμα Ισχαιμική καρδιακή νόσος Υπέρταση Αρρυθμία Διαταραχές του θυρεοειδούς Υπασβεστιαιμία ≥ 1 φάρμακα που πιθανόν μπορούν να παρατείνουν το QTc διάστημα
Μέτριες ενδείξεις	Δείκτης μάζας σώματος Παράταση QTc διαστήματος στο αρχικό ΗΚΓ Φάρμακα καρδιαγγειακού συστήματος (ασπιρίνη, βαρφαρίνη, αντιυπερτασικά) Σηπτικό σοκ Ηπατική ανεπάρκεια Δείκτης συννόσησης Charlson Υποχλωραιμία Υπονατριάιμία
Λίγες ενδείξεις	Υπερλιπιδαιμία Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου Ιστορικό παράτασης QTc διαστήματος Νευρολογικές διαταραχές Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος Διαβήτης Νεφρική ανεπάρκεια Κατάθλιψη Κατάχρηση αλκοόλ

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η παράταση QT, οι μεταβολές στη μορφολογία του κύματος T-U και, εντέλει, η TdP είναι αποτελέσματα δομικών και λειτουργικών διαταραχών ιοντικών διαύλων και συναφών πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη διεργασία της επαναπόλωσης των κοιλιών (Drew et al 2010).

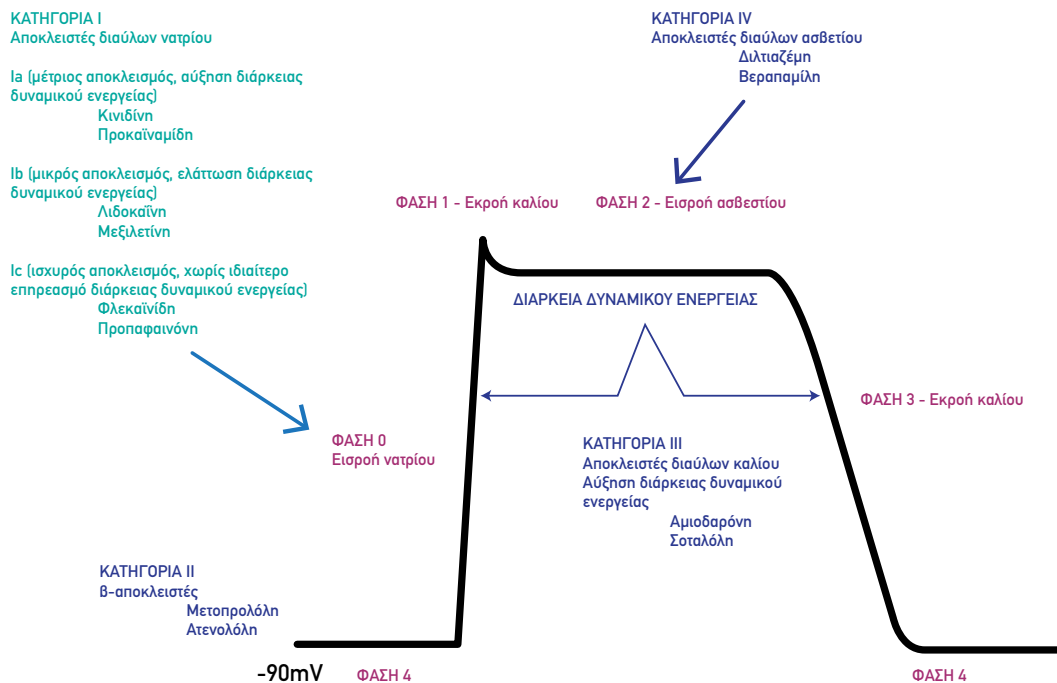
Η καρδιακή λειτουργία εξαρτάται από την κατάλληλη διάνοιξη και το κλείσιμο ηλεκτρολυτικών διαύλων δημιουργώντας ένα δυναμικό ενεργείας που επιτρέπει τη συντοπισμένη μυϊκή σύσπαση. Η κίνηση των ηλεκτρολυτών δημιουργεί ηλεκτροχημική κλίση που μπορεί να καταγραφεί με το ΗΚΓ. Η εκπόλωση των καρδιακών κυττάρων συμβαίνει μέσω της ταχείας εισόδου ασβεστίου και νατρίου ενώ η επαναπόλωση με την ταχεία έξοδο καλίου μέσω των επανορθωτικών ρευμάτων IKr (Al Khatib et al 2003), τα οποία ρυθμίζονται από μια πρωτεΐνη διαύλου καλίου την οποία κωδικοποιεί το ανθρώπινο γονίδιο ether-a-go (hERG ή KCNH2) (Newton-Cheh et al 2007).

Η παράταση του QTc διασπάται συμβαίνει όταν φάρμακα ή παθολογικές καταστάσεις ενισχύουν την προς τα έξω κίνηση εκπολυτικών ρευμάτων νατρίου ή ασβε-

στίου ή ελαττώνουν την προς τα έξω κίνηση ρευμάτων καλίου (O'Brien & Oyebode 2003) οδηγώντας σε παράταση του δυναμικού ενεργείας των κυττάρων των κοιλιών κατά τις φάσεις 2 και 3 (Haverkamp et al 2000) επιτρέποντας την εκδήλωση αυθόρμητων πρώιμων εκπολώσεων (Taylor 2003) (Εικόνα 4).

Το δυναμικό ενεργείας είναι μια σύνθετη διεργασία που περιλαμβάνει μετακίνηση ιόντων μέσα από την κυτταρική μεμβράνη. Η κυτταρική μεμβράνη συνήθως διατηρεί σταθερό αρνητικό δυναμικό σε κατάσταση ηρεμίας (δυναμικό ηρεμίας). Όταν το δυναμικό αυξάνεται πάνω από ένα όριο, λαμβάνει χώρα απότομη αύξηση του δυναμικού της μεμβράνης (εκπόλωση), ακολουθείται από ένα οροπέδιο (plateau) θετικού δυναμικού και, τελικά, το δυναμικό επιστρέφει στην κατάσταση ηρεμίας (επαναπόλωση). Αυτή η μεταβολή στο δυναμικό της μεμβράνης καλείται δυναμικό ενεργείας και περιλαμβάνει 5 φάσεις: 0 (ταχείας εκπόλωσης), 1 (πρώιμης ταχείας επαναπόλωσης), 2 (οροπέδιου-plateau), 3 (ταχείας τελικής επαναπόλωσης) και 4 (δυναμικού ηρεμίας μεμβράνης/διαστολικής εκπόλωσης) (Shih 1994) (Εικόνα 5).

Εικόνα 4. Επίδραση αντιαρρυθμικών φαρμάκων στη διάρκεια του δυναμικού ενεργείας της καρδιάς (King et al 2020)

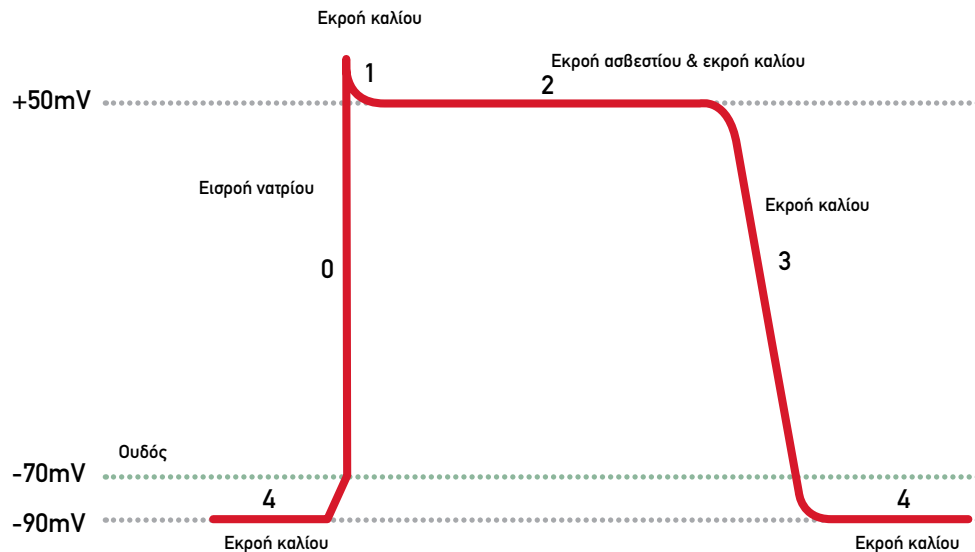


Οι κυτταρικοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την έναρξη και τη διατήρηση TdP περιλαμβάνουν την ανάπτυξη λειτουργικού αποκλεισμού αγωγιμότητας μεταξύ του πρόσθιου ή οπίσθιου ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας και του διαφράγματος των κοιλιών (El-Sherif et al 1997), μηχανισμούς επανεισόδου μεταξύ περιοχών

και/ή νησίδιων κυττάρων με διαφορετική διάρκεια δυναμικού δράσης (Akar et al 2002) και πολλαπλές εστίες δραστηριότητας που ενισχύονται από παρατεταμένα δυναμικά ενεργείας (Boulaksil et al 2011).

Επιπλέον, μπορεί να συμβαίνει τασεοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη επιβράδυνση της ενεργοποίησης των

Εικόνα 5. Δυναμικό ενεργείας καρδιάς (Oberman & Bhardwaj 2020)



διαύλων ασβεστίου. Ο δεύτερος μηχανισμός οδηγεί σε όψιμη είσοδο ιόντων ασβεστίου συμβάλλοντας σε πρώιμη μετα-εκπόλωση, δρώντας ως εκλυτικός παράγοντας για τη γένεση κοιλιακών αρρυθμιών (Roden & Anderson 2000). Η διατοικωματική επέκταση της ώσης επαναπόλωσης, πιθανώς, κατά κύριο λόγο, μεταξύ των κυττάρων του υπενδοκαρδίου, του μέσου μυοκαρδίου ή των κυττάρων M και του περικαρδίου μπορεί να οδηγήσει σε TdP (Schutte 2002).

ΨΥΧΟΤΡΟΠΑ ΦΑΡΜΑΚΑ, ΠΑΡΑΤΑΣΗ QTc ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ TdP

Εισαγωγή

Τα ψυχοτρόπα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τη μετάδοση των ηλεκτρικών ερεθισμάτων από τον φλεβόκομβο στο κοιλιακό μυοκάρδιο με διάφορους τρόπους και οι περισσότερες κατηγορίες τους παρατείνουν το QT διάστημα σε θεραπευτικές ή τοξικές δόσεις (Konacs & Aroga 2008).

Αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά φάρμακα, κατά κύριο λόγο, μπορούν να προκαλέσουν καθυστέρηση της κοιλιακής επαναπόλωσης (Konacs & Aroga 2008). Όλα τα αντιψυχωσικά φάρμακα μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένο, σχεδόν διπλάσιο, δοσοεξαρτώμενο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου που, πιθανώς, οφείλεται σε κοιλιακή αρρυθμία (Ray et al 2009) ενώ όλα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που αποκλείουν τους διαύλους νατρίου έχουν σχετιστεί με 3-6 φορές αύξηση του κινδύνου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με επιληψία (Bardai et al 2015). Η παράταση QTc από αντιψυχωσικά και άλλα φάρμακα είναι δοσοεξαρτώμενη (Reilly et al 2000).

Αντιψυχωσικά φάρμακα

Η χρήση αντιψυχωσικών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής αρρυθμίας και αιφνίδιου θανάτου (Shah et al 2014) και ο κύριος μηχανισμός πιστεύεται πως είναι η εμφάνιση TdP (Roden et al 1996). Η διαφορετική ικανότητα των αντιψυχωσικών φαρμάκων να προκαλούν παράταση QTc και TdP αντικατοπτρίζει τις διαφορετικές επιδράσεις τους σε ιοντικούς διαύλους της καρδιάς σε θεραπευτικές δόσεις (Haddad & Anderson 2002).

Γενικότερα, ως ομάδα φαρμάκων, τα παλαιότερα, κλασικά αντιψυχωσικά φαίνεται ότι παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο παράτασης QT σε σύγκριση με τα νεότερα, άτυπα σκευάσματα, αν και αυτή η διαφορά δεν είναι τόσο σαφής όσον αφορά την αρρυθμία TdP και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (Beach et al 2018). Τα περισσότερα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν τη δυνατότητα να παρατείνουν το QTc διάστημα, πιθανώς κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο (Leucht et al 2013, Hasnain & Vieweg 2014), και ένας από τους υπεύθυνους μηχανισμούς είναι η αναστολή των διαύλων καλίου που κωδικοποιούνται από το γονίδιο hERG (Titier et al 2004).

Η πρώτη αναφορά αιφνίδιου καρδιακού θανάτου από αντιψυχωσικό φάρμακο καταγράφηκε το 1963 σε 2 ασθενείς υπό αγωγή με υψηλές δόσεις θειοριδαζίνης (Glassman & Bigger 2001). Το 1996, η σερτινδόλη, ένα νέο άτυπο αντιψυχωσικό, δεν έλαβε έγκριση στις ΗΠΑ επειδή η χρήση της συσχετίστηκε με 12 αιφνίδιους, ανεξήγητους θανάτους (Glassman & Bigger 2001) και, στο Ηνωμένο Βασίλειο, μεταξύ 1971 και 1995, αναφέρθηκαν 16 θάνατοι και 24 σοβαρά καρδιολογικά συμβάματα, κυρίως αρρυθμίες, σε ασθενείς υπό αγωγή με πιμοζίδη (Haddad & Anderson 2002).

Παράταση QTc και συσχέτιση με αιφνίδιους καρδιακούς θανάτους έχουν επίσης αναφερθεί για τη σουλπιρίδη και τη ντροπεριδόλη αλλά η θειοριδαζίνη φαίνεται πως παρουσιάζει τον υψηλότερο κίνδυνο (Glassman & Bigger 2001). Γενικότερα, οι φαινοθειαζίνες –και, ειδικότερα, η θειοριδαζίνη– φαίνεται να υπεραντιπροσωπεύονται μεταξύ άλλων αντιψυχωσικών και αντικαταθλιπτικών σε περιπτώσεις αιφνιδίου θανάτου: αυτό μπορεί να δείχνει πως η παράταση QTc από αυτή την ομάδα φαρμάκων ίσως οδηγεί στην εμφάνιση αρρυθμιών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου (Yap & Camm 2003, Harrigan et al 2004).

Σε αντίθεση με τη θειοριδαζίνη που, πρακτικά, δεν χρησιμοποιείται πλέον, η αλοπεριδόλη είναι από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα αντιψυχωσικά με υψηλό κίνδυνο παράτασης QT διαστήματος και πρόκλησης TdP, ιδιαίτερα όταν χορηγείται iv (Hassaballa & Balk 2003). Η συσχέτισή της με παράταση QTc και αρρυθμία TdP αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1983 με υψηλές per os δόσεις (Bett & Holt 1983) και από το 1992 εμφανίστηκαν αναφορές για παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με την iv χρήση της (Rettmar et al 1992, Metzger & Friedman 1993). Πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε, παρ' όλα αυτά, στο συμπέρασμα ότι οι ενδείξεις για την παραπάνω σχέση δεν είναι ιδιαίτερα ισχυρές αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες και προσοχή από τους κλινικούς (Beach et al 2020). Η im χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς χωρίς σωματικά νοσήματα έχει σχετικά ήπιες επιδράσεις στην παράταση του QTc διαστήματος (Wright et al 2001, Breier et al 2002).

Η λοξαπίνη, που πρόσφατα άρχισε να χρησιμοποιείται ως εισπνεόμενο σκεύασμα, είναι η μοναδική, μεταξύ των αντιψυχωσικών, που μπορεί να παρατείνει το QT διάστημα τόσο μέσω επιδράσεων στα ιοντικά ρεύματα IKr όσο και μέσω αποκλεισμού των διαύλων νατρίου. Όμως, κλινικά ο κίνδυνος δεν φαίνεται να είναι σημαντικός (Beach et al 2018).

Πάντως, θεωρείται ότι, μεταξύ των παλαιότερων αντιψυχωσικών, τα χαμηλής ισχύος φάρμακα (π.χ., κλωροπρομαζίνη) έχουν υψηλότερο κίνδυνο παράτασης QTc διαστήματος και TdP σε σύγκριση με τα υψηλής ισχύος φάρμακα (π.χ., αλοπεριδόλη) και αυτός ο κίνδυνος είναι δοσοεξαρτώμενος (Glassman & Bigger 2001).

Από τα νεότερα αντιψυχωσικά, η πιμθανσερίνη μπορεί να προκαλέσει παράταση QTc διαστήματος και το ίδιο ισχύει για όλα εκτός από την αριπιπραζόλη. Η κλοζαπίνη δεν φαίνεται να προκαλεί παράταση του QT διαστήματος (Goldberg & Ernst 2019) αν και, σύμφωνα με κάποιους, αυξάνει το QTc διάστημα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο αλλά, σπανίως, αυτό αποδεικνύεται παθολογικό (Kang et al 2000). Πρέπει, όμως, να λαμβάνεται υπόψη ότι η κλοζαπίνη προκαλεί ταχυκαρδία και αυτό, πιθανώς, να οδηγεί σε υπερεκτίμηση του κινδύνου παράτασης QTc (Hasnain & Vieweg 2014). Για την ολανζαπίνη, τόσο σε

μελέτες σε πειραματόζωα όσο και σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκε παράταση QTc (Cadario 2000). Από τη μελέτη CATIE δεν προέκυψε αυξημένος κίνδυνος παράτασης QTc διαστήματος για την κουετιαπίνη συγκριτικά με άλλα νεότερα αντιψυχωσικά και την περφαιναζίνη (Lieberman et al 2005).

Η ρισπεριδόνη έχει μέτριες επιδράσεις στην καρδιακή αγωγιμότητα χωρίς εμφανή σχέση μεταξύ δόσης και παράτασης QTc διαστήματος ή σημαντική παράτασή του σε δόση μέχρι 25 mg ημερησίως στις αρχικές μελέτες ασφαλείας (Mesotten et al 1989). Από τη μελέτη CATIE φάνηκε να σχετίζεται με τη μικρότερη παράταση αυτού του διαστήματος (Lieberman et al 2005). Σε αναδρομική μελέτη κοόρτης, η χρήση της σχετίστηκε με αύξηση των αιφνίδιων καρδιακών θανάτων κατά 2,9 φορές. Στην ίδια μελέτη, η αλοπεριδόλη φάνηκε να προκαλεί αύξηση κατά 1,61 φορές και η κλοζαπίνη κατά 3,67 φορές (Ray et al 2009).

Η ζιπρασιδόνη φαίνεται να αυξάνει το QTc διάστημα περισσότερο από την αλοπεριδόλη, τη ρισπεριδόνη, την ολανζαπίνη και την κουετιαπίνη αλλά λιγότερο από τη θειοριδαζίνη χωρίς, κλινικά σημαντικές, συνέπειες (Harrigan et al 2004, Levy et al 2004, Nemeroff et al 2005). Η μέτριου βαθμού, αλλά σίγουρη, επίδραση της ζιπρασιδόνης στην επαναπόλωση δεν φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη (Miceli et al 2010). Τα δεδομένα για αυτήν δείχνουν ότι μπορεί να προκαλεί στατιστικά και κλινικά σημαντική παράταση QTc αλλά είναι ασύνηθες να παρατηρείται παράταση ≥ 480 msec ή αύξηση του διαστήματος ≥ 60 msec (Hasnain & Vieweg 2014).

Η ασεναπίνη έχει μέτρια επίδραση στο διάστημα QTc παρόμοια με αυτήν της κουετιαπίνης (Chapel et al 2009, 2011) ενώ, αντιθέτως, η ιλοπεριδόνη φαίνεται να έχει σημαντική, μάλλον δοσοεξαρτώμενη, επίδραση (Weiden et al 2008, Weiden 2012). Για τη σερτινδόλη η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη αλλά δείχνει σταθερά ότι ευθύνεται για στατιστικά και κλινικά σημαντική παράταση QTc (Hasnain & Vieweg 2014). Γενικότερα, τα νεότερα αντιψυχωσικά φαίνεται να μην σχετίζονται ιδιαίτερα με εμφάνιση TdP σε θεραπευτικές δόσεις. Σε υπερδοσολογία, η TdP είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί με την αμισουλπρίδη παρά με τη ρισπεριδόνη, την κουετιαπίνη, την κλοζαπίνη ή τη ζιπρασιδόνη (Hasnain & Vieweg 2014) (Πίνακες 4 και 5).

Συστηματική ανασκόπηση μελέτησε την επίδραση της χρήσης πολλαπλών αντιψυχωσικών φαρμάκων στην παράταση του QTc διαστήματος. Οι ερευνητές συμπέραναν πως τα δεδομένα για αυτή τη σχέση ήταν λίγα και ασαφή. Παρ' όλα αυτά, συστήνουν ιδιαίτερη προσοχή αφενός για την αποφυγή συνδυασμού αντιψυχωσικών που έχουν υψηλότερη πιθανότητα πρόκλησης παράτασης QTc διαστήματος και αφετέρου για την αποφυγή χορήγησης πολλαπλών αντιψυχωσικών σε άτομα με υποκείμενους παράγοντες κινδύνου (Takeuchi et al 2015).

Πίνακας 4. Μέση παράταση QTc διαστήματος υπό μονοθεραπεία με αντιψυχωσικά (Benkert & Hippus 2021)

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΠΑΡΑΤΑΣΗ QTc ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ
Θειοριδαζίνη Πιμοζίδη Σερτινδόλη Αλοπεριδόλη Ιλοπεριδόνη Μελπερόνη Ζιπρασιδόνη	Υψηλή (> 20 msec)
Χλωροπρομαζίνη Λεβοπρομαζίνη Κουετιαπίνη Σουλπιρίδη	Μέση (10-20 msec)
Αλοπεριδόλη Μπενπεριδόλη Μπροπεριδόλη Περφαιναζίνη Φλουφαιναζίνη Φλουπενθιξόλη Ζουκλοπενθιξόλη Προμεθαζίνη Πιπαμπερόνη Προθυπενδίδη Χλωρροθιξένη Ολανζαπίνη Ρισπεριδόνη Ασenaπίνη Παλιπεριδόνη Αμισουλπρίδη Κλοζαπίνη Αριπιπραζόλη Μπρεξπιπραζόλη Καριπραζίνη Λουρασιδόνη	Χαμηλή (< 10 msec)

**Αντικαταθλιπτικά
ΤΚΑ**

Ήδη, από τη δεκαετία του '60, είχε διαπιστωθεί ότι αυτά τα φάρμακα μπορούσαν να αποβούν μοιραία σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, με την αιτιολογία των θανάτων που προκαλούσαν να αποδίδεται, κατά κύριο λόγο, σε καρδιακά αίτια (Glassman & Bigger 2001). Λίγα χρόνια αργότερα διαπιστώθηκε ότι μπορούσαν να οδηγήσουν σε παράταση της ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας παρουσιάζοντας αντιαρρυθμική δράση παρόμοια με αυτήν της κινιδίνης. Αυτό μπορούσε να συμβεί τόσο σε θεραπευτικά όσο και σε επίπεδα λίγο πάνω από τα θεραπευτικά (Glassman & Bigger 1981).

Τα ΤΚΑ έχουν ιδιότητες ομοιάζοντες της κινιδίνης (Boehnert & Lovejoy 1985) και μπορούν να επηρεάσουν την εισροή ασβεστίου και τη ροή ιόντων καλίου κατά τη φάση 3 του δυναμικού ενεργείας οδηγώντας σε παράταση του QT (Vieweg et al 2009). Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καθυστέρηση καρδιακής αγωγιμότητας, αυτά τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν κολποκοιλιακό αποκλεισμό (Glassman & Bigger 1981). Πλέον, αναγνωρίζεται ότι τα ΤΚΑ είναι δυνητικά επικίνδυνα σε ασθενείς με σκελικό αποκλεισμό ή ισχαιμική καρδιακή νόσο καθώς και σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας (Glassman et al 1993). Σε υγιείς ενήλικους, θεωρούνται ασφαλή σε θεραπευτικές δόσεις (Glassman & Bigger 2001). Σε σύγκριση με τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), τα ΤΚΑ φαίνεται ότι είναι πιθανότερο να παρατείνουν το QTc διάστημα (De La Torre et al 2001) και να αυξήσουν τον σχετικό κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου (Cohen et al 2000).

Πίνακας 5. Κίνδυνος παράτασης QTc διαστήματος από αντιψυχωσικά φάρμακα (Shah et al 2014)

ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΣΧΟΛΙΟ	ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
Υψηλός κίνδυνος	Τεκμηριωμένη παράταση QTc διαστήματος με κλινική σημασία Αυξημένος κίνδυνος TdP Αυξημένος κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου	Θειοριδαζίνη Μεσοριδαζίνη Ντρομπεριδόλη Πιμοζίδη
Μέτριος κίνδυνος	Τεκμηριωμένη παράταση QTc διαστήματος με κλινική σημασία Συστήνεται η λήψη ΗΚΓ όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου Χαμηλός ουδός καρδιακού κινδύνου κατά την αρχική εκτίμηση	in αλοπεριδόλη άνω των 2 mg αθροιστικά Ζιπρασιδόνη
Μέτριος κίνδυνος	Παράταση QTc διαστήματος μικρής ή αμφισβητούμενης σημασίας αλλά σχετιζόμενη με αναφορές TdP Συστήνεται η λήψη ΗΚΓ όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου Χαμηλός ουδός καρδιακού κινδύνου κατά την αρχική εκτίμηση	Κουετιαπίνη Χλωροπρομαζίνη Αλοπεριδόλη per os Αριπιπραζόλη Ολανζαπίνη
Χαμηλός κίνδυνος	Παράταση QTc διαστήματος μικρής ή αμφισβητούμενης σημασίας Συστήνεται η λήψη ΗΚΓ όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου	Ασenaπίνη Παλιπεριδόνη Κλοζαπίνη Ρισπεριδόνη Ιλοπεριδόνη
Πολύ χαμηλός κίνδυνος	Παράταση QTc διαστήματος καμίας κλινικής σημασίας Συστήνεται η λήψη ΗΚΓ επί υπερδοσολογίας	Λουρασιδόνη

Αναστολείς μονοαμινοξειδάσης

Για τους αναστολείς μονοαμινοξειδάσης δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα αλλά, από όσα είναι διαθέσιμα (Robinson et al 1982, White et al 1983), φαίνεται ότι δεν επηρεάζουν το διάστημα QTc και θεωρούνται γενικά ασφαλή σε ασθενείς με υποκείμενα καρδιαγγειακά νοσήματα.

SSRIs

Οι SSRIs δεν φαίνεται να έχουν επιδράσεις στην καρδιακή αγωγιμότητα με την πιθανή εξαίρεση της σιταλοπράμης και του εναντιομερούς της, της εσιταλοπράμης (Goldberg & Ernst 2019) (Πίνακας 6). Η επίδραση αυτών των δύο SSRIs στο διάστημα QT επιβεβαιώθηκε και σε πρόσφατη, συγκριτική (μεταξύ 6 SSRIs) μελέτη σε δύο βάσεις δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης (Ojeda-Senard et al 2017) καθώς και σε άλλες μελέτες (Funk & Bostwick 2013, Beach et al 2014, Maljuric et al 2015). Η σιταλοπράμη έχει σχετιστεί με σημαντικά μεγαλύτερη παράταση του QT διαστήματος, συγκριτικά με τη φλουοξετίνη, τη φλουβοξαμίνη, την παροξετίνη και τη σερτραλίνη, σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας (Isbister et al 2004) και σε ζωικά μοντέλα είναι γνωστό ότι προκαλεί αναστολή του hERG (Witchel et al 2002). Σε σύγκριση με τη σιταλοπράμη, η εσιταλοπράμη έχει βρεθεί να παρουσιάζει δοσοεξαρτώμενες αλλά σημαντικά μικρότερες αυξήσεις του QTc διαστήματος (Beach et al 2013).

Πίνακας 6. Επίδραση αντικαταθλιπτικών στην παράταση του QTc διαστήματος (Benkert & Hippus 2021)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΟΥ	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΠΑΡΑΤΑΣΗΣ QTc ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΟΣ
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (ιδιαίτερα, αμιτρυπτιλίνη) Μαπροτιλίνη, Μιανσερίνη SSRIs (Σιταλοπράμη, Εσιταλοπράμη)	Υπαρκτός
SSRIs (Φλουβοξαμίνη, Φλουοξετίνη, Σερτραλίνη) Μιρταζαπίνη Μοκλοβεμίδη Τραζοδόνη Βενλαφαξίνη	Υπαρκτός, αλλά κυρίως σε περιπτώσεις αυξημένης δοσολογίας ή τοξίκωσης
Αγομελατίνη, βουπροπιόνη, ντουλοξετίνη, μιλνασιπράνη, παροξετίνη, ρεμποξετίνη, τιανεπτινή, τρανυλκυπρομίνη, βορτιοξετίνη	Πολύ μικρός

Παρ' όλα αυτά, στην κλινική πράξη δεν είναι βέβαιο ότι οι παραπάνω κίνδυνοι μπορεί να υπερτερούν της απόφασης συνέχισης της αγωγής με αυτά τα φάρμακα, ακόμη και σε υψηλότερες δόσεις που χορηγούνται σε ηλικιωμένους ασθενείς (Cereau-Gendron et al 2019). Αυτό που φαίνεται να είναι τεκμηριωμένο είναι πως η σιταλοπράμη παρατείνει το QT διάστημα κατά 10-20 msec αλλά δεν είναι το ίδιο σαφές η συσχέτισή της με την εμφάνιση TdP.

Επίσης, η εσιταλοπράμη φαίνεται πιθανό να έχει κάποιο κίνδυνο μέτριας, αλλά κλινικά μη σημαντικής, παράτασης QT (Beach et al 2018).

Το 2013, το FDA συνέστησε την προσεκτική χρήση φλουοξετίνης σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT διαστήματος, προηγούμενο ιστορικό παράτασης QT διαστήματος, οικογενειακό ιστορικό παρατεταμένου QT διαστήματος ή αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε παράταση QT διαστήματος (Goldberg & Ernst 2019). Για τους υπόλοιπους SSRIs τα δεδομένα φαίνεται να δείχνουν πως δεν επηρεάζουν το διάστημα QTc (Goodnick et al 2002). Όταν παρατηρείται κάτι τέτοιο, παρ' όλα αυτά, δεν φαίνεται να σχετίζεται σαφώς με τη δόση του φαρμάκου (Kogut et al 2013).

Άλλα αντικαταθλιπτικά

Η βενλαφαξίνη (Goodnick et al 2002), η μιρταζαπίνη (Smulevich et al 2001) και η βουπροπιόνη (Brancopnier et al 1983, Kiev et al 1994) φαίνεται να είναι ασφαλείς. Η τελευταία, ίσως, σε θεραπευτικές δόσεις, ελαττώνει το διάστημα QTc (Castro et al 2013) και μόνο σε υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει παράταση του QRS (Goldberg & Ernst 2019). Γενικά, η παράταση του QT διαστήματος παραμένει ένα ενδεχόμενο με τη βενλαφαξίνη αλλά μάλλον δεν είναι κλινικά σημαντικό σε θεραπευτικές δόσεις που χορηγούνται σε υγιείς, μη ηλικιωμένους ενήλικους, είναι δε πιθανότερο να συμβεί σε καταστάσεις υπερδοσολογίας (Jasiak & Bostwick 2014).

Ασφαλείς φαίνεται να είναι και η δεσβενλαφαξίνη (Jasiak & Bostwick 2014), που είναι μεταβολίτης της βενλαφαξίνης, αλλά σε σύγκριση με αυτήν τα δεδομένα μπορεί να είναι πολύ λιγότερα, και η ντουλοξετίνη (Wernicke et al 2007, Zhang et al 2007). Η βιλαζοδόνη και η βορτιοξετίνη, που πρόσφατα κυκλοφόρησε στην Ελλάδα, δεν έχουν ιδιαίτερες ΗΚΓ ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόσεις μέχρι 80 mg και 40 mg ημερησίως αντιστοίχως (Goldberg & Ernst 2019).

Σταθεροποιητές διάθεσης: λίθιο και αντιεπιληπτικά

Για το βαλπροϊκό και τη γκαμπαπεντίνη δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα (Goodnick et al 2002). Για το πρώτο, ακόμη και μετά από iv χορήγηση σε ασθενείς με υποκείμενα καρδιακά νοσήματα, δεν παρατηρήθηκαν ΗΚΓ διαταραχές (Walczak 2003) ενώ για τη δεύτερη πειραματικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι πιθανώς δεν επηρεάζει σημαντικά το QT διάστημα (Danielsson et al 2005). Η τοπιραμάτη δεν φαίνεται να σχετίζεται με ΗΚΓ μεταβολές (Chengappa et al 2007) και η οξκαρβαζεπίνη να προκαλεί σημαντικές μεταβολές στο QTc διάστημα (Goodnick et al 2002). Η λαμοτριγίνη έχει φανεί να προκαλεί δοσοεξαρτώμενη αύξηση του PR και του QRS διαστήματος στα σκυλιά (Goodnick et al 2002) αλλά θεραπευτικές της δό-

σεις δεν φαίνεται να σχετίζονται με παράταση QT στους ανθρώπους (Dixon et al 2008).

Όσον αφορά το λίθιο, υψηλότερα επίπεδά του στον ορό φαίνεται να σχετίζονται με παράταση QTc αλλά αυτό δεν ισχύει για θεραπευτικά επίπεδα (Mamiya et al 2005). Η πρεγκαμπαλίνη μπορεί να επάγει παράταση QTc σε πειραματόζωα αλλά είναι αμφίβολο αν το ίδιο ισχύει και για τους ανθρώπους (Alp et al 2008).

Άλλα φάρμακα

Βενζοδιαζεπίνες

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερα δεδομένα για τις βενζοδιαζεπίνες που χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη (Goodnick et al 2002). Μία μελέτη με τη χρήση λοραζεπάμης σε οξεία βάση και σε δόση 2 mg βρήκε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση QTc που υποχώρησε μετά από 24 ώρες (Yerrabolu et al 2000). Για τα υπναγωγά της ομάδας Z δεν υπάρχουν γνωστές καρδιολογικές επιδράσεις (Goldberg & Ernst 2019).

Αντιανοϊκά φάρμακα

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με όλα τα αντιανοϊκά φάρμακα (He et al 2020) και, πιο ειδικά, παράταση του QTc διαστήματος με τη χρήση αναστολέων χολινεστεράσης (Leitch et al 2007, Poluzzi et al 2009), όπως η ντονεπεζιλν (Takaya et al 2009, Tanaka et al 2009, Kitt et al 2015).

Μεθαδόνη και βουπρενορφίνη

Παρότι η μεθαδόνη θεωρείται ασφαλές φάρμακο όταν λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες συνταγογράφησης, υπάρχουν αναφορές αιφνιδίου θανάτου που πιστεύεται πως οφείλεται σε καρδιοτοξική δράση της (Ernst et al 2002) καθώς μπορεί να προκαλέσει αρρυθμία. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μεθαδόνη μπορεί να επηρεάσει πολλές παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας μέσω διαφόρων μηχανισμών (Sanchez Hernandez et al 2005). Μπορεί να προκαλέσει παράταση QT μέσω άμεσων επιδράσεων στο δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης (Wallner et al 2008) και ο μηχανισμός σχετίζεται με αναστολή του γονιδίου hERG (Esfahani et al 2012) και αποκλεισμό του IKr ρεύματος καλίου (Krantz et al 2003) ενώ, λόγω της παρόμοιας χημικής δομής της με τη βεραπαμίλη, μπορεί να προκαλέσει και βραδυκαρδία μέσω αποκλεισμού των διαύλων ασβεστίου (Lakshmi et al 2005). Η ημερήσια δόση της μεθαδόνης είναι προβλεπτική της εμφάνισης παράτασης του QTc διαστήματος και αυτό το φαινόμενο είναι δοσοεξαρτώμενο (Krantz et al 2003, Martel et al 2003).

Όσον αφορά άλλα οπιοειδή, δεν φαίνεται να προκαλούν παράταση QTc (Abramson et al 2008) με την εξαίρεση της λεβομεθαδύλης, ενός συνθετικού παραγώγου της μεθαδόνης, που αποσύρθηκε το 2003 από την Ευρωπαϊκή

αγορά (Deamer et al 2001).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρότι η αρρυθμία TdP είναι γενικά αυτοπεριοριζόμενη και έχει λίγα αιμοδυναμικά συμπτώματα, θα πρέπει να θεωρείται δυνητικά επικίνδυνη λόγω της τάσης της να επανεμφανίζεται και να μεταπίπτει σε κοιλιακή μαρμαρυγή. Ιδιαίτερα, οι νοσηλεύόμενοι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο συγκριτικά με εξωνοσοκομειακούς ασθενείς και, έτσι, είναι απαραίτητη η επαρκής παρακολούθησή τους όταν εισάγεται στην αγωγή τους ένα φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει παράταση του QT διαστήματος (Faber et al 1994).

Η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης παράτασης QT σε νοσηλεύόμενους ασθενείς βασίζεται στο προφίλ της φαρμακευτικής τους αγωγής, σε δημογραφικούς παράγοντες κινδύνου, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η παρακολούθηση του διαστήματος QTc (Drew et al 2010) και η πρόληψη της εμφάνισης παράτασης QT και/ή αρρυθμίας TdP έχουν μεγάλη σημασία.

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι κλινικοί συχνά έχουν δυσκολίες να ταυτοποιήσουν φάρμακα που μπορούν να παρατείνουν το QT διάστημα ή παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση TdP (Fongemie et al 2013). Ιδιαίτερα, οι ασθενείς με μείζονα ψυχιατρικά νοσήματα τείνουν να έχουν περισσότερους παράγοντες κινδύνου για παράταση του QT διαστήματος συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Αυτοί περιλαμβάνουν θεραπεία είτε με άλλα φάρμακα που έχουν τέτοια επίδραση ή με φάρμακα που αναστέλλουν το ενζυμικό σύστημα P450 οδηγώντας σε φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις, αυξημένη συχνότητα φαρμακευτικής απόπειρας, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και ισχαιμική καρδιακή νόσο (Fayek et al. 2001).

Ο κίνδυνος καρδιακών αρρυθμιών μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενος. Για αυτό τον λόγο θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι χαμηλότερες δυνατές δόσεις φαρμάκων, όταν αυτό είναι εφικτό (Simspon et al 2000). Επιπλέον, στους ψυχογρηιατρικούς ασθενείς, που έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να αποφεύγονται τα αντιψυχωσικά χαμηλής ισχύος (Branchey et al 1978).

Όμως, ψυχοτρόπα φάρμακα χρησιμοποιούνται με αυξανόμενη συχνότητα σε ασθενείς με υποκείμενα σωματικά νοσήματα. Για παράδειγμα, στο γενικό νοσοκομείο θα συναντήσει κάποιος συχνά ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνια καρδιοαναπνευστικά νοσήματα και αγωγή με αντικαταθλιπτικά φάρμακα ή ασθενείς με πολλαπλά παθολογικά προβλήματα υπό αγωγή με αντιανοϊκά και αντιψυχωσικά φάρμακα. Επιπλέον, πολλοί ψυχιατρικοί ασθενείς θα νοσηλευτούν κάποια στιγμή στη ζωή τους σε παθολογικά ή χειρουργικά τμήματα γενικών νοσοκομείων. Τα παραδείγματα που μπορούν να αναφερθούν είναι πολλά αλλά κοινή συνισταμένη όλων αποτελούν τα εξής:

- Η παράταση QT αποτελεί ένα βιολογικό δείκτη της πιθανότητας εμφάνισης αρρυθμίας TdP. Η σημασία της έγκαιρης αναγνώρισής τους έγκειται στο ότι η τελευταία μπορεί να αυξήσει το κόστος και τη διάρκεια νοσηλείας ή, ακόμη, να οδηγήσει και στον θάνατο.
- Η γνώση των παραγόντων κινδύνου και της εικόνας της αρρυθμίας μπορούν να βοηθήσουν στην εφαρμογή στρατηγικών έγκαιρης αναγνώρισης και αποφυγής προβλημάτων.
- Τα ψυχοτρόπα φάρμακα χρησιμοποιούνται συ-

χνά από πολλούς ασθενείς και μπορεί να σχετίζονται με παράταση QT και αρρυθμία TdP. Ιδιαίτερα, αυτό φαίνεται να ισχύει για τις δύο μεγαλύτερες ομάδες τους, τα αντικαταθλιπτικά και τα αντιψυχωσικά. Από τα πρώτα περισσότερο φαίνεται να ενοχοποιούνται τα ΤΚΑ, η σιταλοπράμη και η εσιταλοπράμη. Από τα δεύτερα κυρίως τα παλαιότερα σκευάσματα, ιδιαίτερα η θειοριδαζίνη, η πιμοζίδη και η αλοπεριδόλη. Από τα νεότερα σκευάσματα μεγαλύτερη προσοχή απαιτείται με τη χρήση ζιπρασιδόνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abramson D.W., Quinn D.K. & Stern T.A. (2008). Methadone-associated QTc prolongation: a case report and review of the literature. *Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry* 10(6): 470-476 Akar F.G., Yan G.X., Antzelevitch C. & Rosenbaum D.S. (2002). Unique topographical distribution of M cells underlies reentrant mechanism of torsade de pointes in the long-QT syndrome. *Circulation* 105(10): 1247-1253 Al-Khatib S.M., LaPointe N.M.A., Kramer J.M. & Califf R.M. (2003). What clinicians should know about the QT interval. *Journal of the American Medical Association* 289(16): 2120-2127
- Alp R., Citil M., Uzun M., et al. (2008). Effects of therapeutic doses of Pregabalin on QTc interval in conscious rabbits. *European Revue of Pharmacological Science* 12(4): 223- 228
- Bardai A., Blom M.T., van Noord C., et al. (2015). Sudden cardiac death is associated with both epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart* 101(1): 17-22
- Beach S.R., Celano C.M., Noseworthy P.A., Januzzi J.L. & Huffman J.C. (2013). QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 54(1): 1-13
- Beach S.R., Celano C.M., Sugrue A.M., Adams C., Ackerman M.J., Noseworthy P.A. & Huffman J.C. (2018). QT prolongation, Torsades de Pointes, and psychotropic medications: A five year update. *Psychosomatics* 59(2): 105-122
- Beach S.R., Gross A.F., Hartney K.E., Taylor J.B. & Rundell J.R. (2020). Intravenous haloperidol: A systematic review of side effects and recommendations for clinical use. *General Hospital Psychiatry* 67: 42-50
- Beach S.R., Kostis W.J., Celano C.M., Januzzi J.L., Ruskin J.N., Noseworthy P.A. & Huffman J.C. (2014). Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor - associated QTc prolongation. *Journal of Clinical Psychiatry* 75(5): e441-e449
- Bednar M.M., Harrigan E.P., Anziano R.J., et al. (2001). The QT interval. *Progress in Cardiovascular Disease* 43: 1-45
- Benkert O. & Hippus H. (2021). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. (13 auflage). Berlin: Springer
- Bernstein J.E. (1997). Recognizing when long QT intervals mean trouble. *Nursing* 27(4): 32aa-32ff
- Bett J. & Holt G. (1983). Malignant ventricular tachyarrhythmia and haloperidol. *British Medical Journal* 287(6401): 1264
- Boehnert M.T. & Lovejoy Jr F.H. (1985). Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *New England Journal of Medicine* 313(8): 474-479
- Boulaksil M., Jungschleger J.G., Antoons G., Houtman M.J., de Boer T.P., Wilders R., Beekman J.D., Maessen J.G., van der Hulst F.F., van der Heyden M.A., van Veen T.A., van Rijen H.V., de Bakker J.M. & Vos M.A. (2011). Drug-induced torsade de pointes arrhythmias in the chronic AV block dog are perpetuated by focal activity. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4(4): 566-576
- Branchey M.H., Lee J.H., Amin R., et al. (1978). High- and low-potency neuroleptics in elderly psychiatric patients. *Journal of the American Medical Association* 239(18): 1860-1862
- Branconnier R.J., Cole J.O., Oxenkrug G.F., et al. (1983). Cardiovascular effects of imipramine and bupropion in aged depressed patients. *Psychopharmacology Bulletin* 19(4): 658-662
- Breier A., Meehan K., Birkett M., David S., Ferchland I., Sutton V., et al. (2002). A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 59(5): 441-448
- Cadario B. (2000). Olanzapine (Zyprexa): suspected serious reactions. *CMAJ* 163(1): 85-86, 89-90
- Castro V.M., Clements C.C., Murphy S.N., et al. (2013). QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *British Medical Journal* 346:f288
- Cavero I., Mestre M., Guillon J-M. & Crum W. (2000). Drugs that prolong QT interval as an unwanted effect: assessing their likelihood of inducing hazardous cardiac dysrhythmias. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 1(5): 947-973
- Chapel S., Hutmacher M.M., Bockbrader H., et al. (2011). Comparison of QTc data analysis methods recommended by the ICH E14 guidance and exposure-response analysis: case study of a thorough QT study of asenapine. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 89(1): 75-80
- Chapel S., Hutmacher M.M., Haig G., et al. (2009). Exposure-response analysis in patients with schizophrenia to assess the effect of asenapine on QTc prolongation. *Journal of Clinical Pharmacology* 49(11): 1297-1308 Chengappa K.N., Kupfer D.J., Parepally H., et al. (2007). A placebo-controlled, random- assignment, parallel-group pilot study of adjunctive topiramate for patients with schizoaffective disorder, bipolar type. *Bipolar Disorders* 9(6): 609-617
- Cohagan B, Brandis D. Torsade de Pointes. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459388/>
- Cohen H.W., Gibson G. & Alderman M.H. (2000). Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *American Journal of Medicine* 108(1): 2-8
- Crepeau-Gendron G., Brown H.K., Shorey C., Madan R., Szabuniewicz C., Koh S., Veinish S. & Mah L. (2019). Association between citalopram, escitalopram and QTc prolongation in a real-world geriatric setting. *Journal of Affective Disorders* 250: 341- 345
- Danielsson B.R., Landsdell K., Patmore L. & Tomson T. (2005). Effects of antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate, and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Research* 63(1): 17-25
- De La Torre B., Dreher J., Malevany I., et al. (2001). Serum levels and cardiovascular effects of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 23(4): 435-440
- Deamer R.L., Wilson D.R., Clark D.S., et al. (2001). Torsades de pointes associated with high dose levomethadyl acetate (ORLAAM). *Journal of Addictive Diseases* 20(4): 7- 14
- Dixon R., Job S., Oliver R., et al. (2008). Lamotrigine does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 66(3): 396-404
- Douedi S, Douedi H. P wave. [Updated 2020 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551635/> Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M., Gibler W.B., Kligfield P., Menon V., et al. (2010). Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation endorsed by the American Association of Critical-Care Nurses and the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology* 55(9): 934-947
- El-Sherif N., Chinushi M., Caref E.B. & Restivo M. (1997). Electrophysiological mechanism of the characteristic electrocardiographic morphology of torsade de pointes tachyarrhythmias in the long-QT syndrome: detailed analysis

- of ventricular tridimensional activation patterns. *Circulation* 96(12):4392-4399
- Ernst E., Bartu A., Popescu A., et al. (2002). Methadone-related deaths in Western Australia 1993-99. *Australian New Zealand Journal of Public Health* 26(4): 364-370
- Esfahani M.A., Vosughi A.A., Fatehi M.H., Shahsanaee A. & Teimuri A. (2012). Evaluation of QTc interval in Iranian casualties (Janbazan) of Iran-Iraq war receiving maintenance methadone treatment. *Journal Research Medical Science* 17(3): 264-268
- Faber T.S., Zehender M. & Just H. (1994). Drug-induced torsade de pointes: incidence, management, and prevention. *Drug Safety* 11(6): 463-476
- Fayek M., Kingsbury S.J., Zada J. & Simpson G.M. (2001). Cardiac effects of antipsychotic medications. *Psychiatric Services* 52(5): 607-609
- Fongemie J.M., Al-Qadheeb N.S., Estes N.A., et al. (2013). Agreement between ICU clinicians and electrophysiology cardiologists on the decision to initiate a QTc- interval prolonging medication in critically ill patients with potential risk factors for torsade de pointes: a comparative, case-based evaluation. *Pharmacotherapy* 33(6): 589-597
- Funk K.A. & Bostwick J.R. (2013). A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Annals of Pharmacotherapy* 47(10): 1330-1341
- Glassman A.H. & Bigger J.T. Jr. (1981). Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants: a review. *Archives of General Psychiatry* 38(7): 815-820
- Glassman A.H. & Bigger J.T. Jr. (2001). Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, Torsade de Pointes, and sudden death. *American Journal of Psychiatry* 158(11): 1774- 1782
- Glassman A.H., Roose S.P. & Bigger J.T. Jr. (1993). The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients: risk-benefit reconsidered. *Journal of the American Medical Association* 269(20): 2673-2675
- Goldberg J.F. & Ernst C.L. (2019). *Managing the side effects of psychotropic medications*. 2nd edition. Washington: American Psychiatric Association
- Goodnick P.J., Jerry J. & Parra F. (2002). Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 3(5): 479-498
- Haddad P.M. & Anderson I.M. (2002). Antipsychotic-related QTc prolongation, Torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 62(11): 1649-1671
- Harrigan E.P., Miceli J.J., Anziano R., Watsky E., Reeves K.R., Cutler N.R., et al. (2004). A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24(1): 62-69
- Hasnain M. & Vieweg W. (2014). QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs* 28(10): 887-920
- Hassaballa H.A. & Balk R.A. (2003). Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol: a review of the literature and practical guidelines for use. *Expert Opinion Drug Safety* 2(6): 543-547
- Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J., et al. (2000). The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. *European Heart Journal* 21(15): 1216-1231
- He M., Stevenson J.M., Zhang Y. & Hernandez I. (2020). Risk factors for cardiovascular events in patients on antidementia medications. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 35: 1-8
- Hondeghem L.M. (2018). Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: An all- exclusive relationship or time for an amicable separation? *Drug Safety* 41(1): 11-17
- Hoogstraaten E., Rijkenberg S. & van der Voort P.H.J. (2014). Corrected QT-interval prolongation and variability in intensive care patients. *Journal of Critical Care* 29(5): 835-839
- Ilsbister G.K., Balit C.R., Macleod D., et al. (2010). Amisulpride overdose is frequently associated with QT prolongation and torsades de pointes. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30(4): 391-395
- Ilsbister G.K., Bowe S.J., Dawson A., et al. (2004). Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *Journal Toxicology Clinical Toxicology* 42(3): 277-285
- Jasiak N.M. & Bostwick J.R. (2014). Risk of QT/QTc prolongation among newer non-SSRI antidepressants. *Annals of Pharmacotherapy* 48(12): 1620-1628
- Kang U.G., Kwon J.S., Ahn Y.M., et al. (2000). Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry* 61(6): 441-446
- Kiev A., Masco H.L., Wenger T.L., Johnston J.A., Batey S.R. & Holloman L.C. (1994). The cardiovascular effects of bupropion and nortriptyline in depressed outpatients. *Annals of Clinical Psychiatry* 6(2): 107-115
- King GS, Goyal A, Grigороva Y, et al. *Antiarrhythmic Medications*. [Updated 2020 Dec 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan- Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482322/> Kitt J., Irons R., Al-Obaidi M., et al. (2015). A case of donepezil-related torsades de pointes. *BMJ Case Reports* Oct 5. pii: bcr2015211900
- Kogut C., Crouse E.B., Vieweg W.V., Hasnain M., Baranchuk A., Digby G.C., et al. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors and torsade de pointes: New concepts and new directions derived from a systematic review of case reports. *Therapeutic Advances Drug Safety* 4(5): 189-198
- Kovacs D. & Arora R. (2008). Cardiovascular effects of psychotropic drugs. *American Journal of Therapeutics* 15(5): 474-483
- Krantz M., Kutinsky I., Robertson A. & Mehler P. (2003). Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 23(6): 802-805
- Lakshmi A., Ajjan M. & Culclasure T. (2005). Methadone-induced bradycardia. *Journal of Emergency Medicine* 29(1): 73-75
- Leitch A., McGinness P. & Wallbridge D. (2007). Calculate the QT interval in patients taking drugs for dementia. *British Medical Journal* 335(7619): 557
- Leonard C.E., Freeman C.P., Newcomb C.W., et al. (2013). Antipsychotics and the risks of sudden cardiac death and all-cause death: cohort studies in Medicaid and dually- eligible Medicaid-Medicare beneficiaries of five states. *Journal of Clinical and Experimental Cardiology Suppl* 10(6): 1-9
- Leucht S., Cipriani A., Spineli L., et al. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896): 951-962
- Levy W.O., Robichaux-Keene N.R. & Nunez C. (2004). No significant QTc interval changes with high-dose ziprasidone: a case series. *Journal of Psychiatric Practice* 10(4): 227- 232
- Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., et al. (2005). *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. *New England Journal of Medicine* 353(12): 1209-1223
- Lipicky R.J. (1993). A viewpoint on drugs that prolong the QTc interval. *American Journal of Cardiology* 72(53B): 4B
- Malik M. (2016). Drug-induced QT/QTc interval shortening: Lessons from drug-induced QT/QTc prolongation. *Drug Safety* 39(7): 647-659

- Maljuric N.M., Noordam R., Aarts N., Niemeijer M.N., van den Berg M.E., Hofman A., Kors J.A., Stricker B.H. & Visser L.E. (2015). Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population- based Rotterdam Study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 80(4): 698–705
- Mamiya K., Sadanaga T., Sekita A., Nabeyama Y., Yao H. & Yukawa E. (2005). Lithium concentration correlates with QTc in patients with psychosis. *Journal of Electrocardiology* 38(2): 148–151
- Martel B., Arnsten J., Ray B. & Gourevitch M. (2003). The impact of methadone induction on cardiac conduction in opiate users. *Annals of Internal Medicine* 139(2): 154–155
- Mesotten F., Suy E., Pietquin M., et al. (1989). Therapeutic effect and safety of increasing doses of risperidone (R 64766) in psychotic patients. *Psychopharmacology (Berlin)* 99(4): 445–449
- Metzger E. & Friedman R. (1993). Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13(2): 128–132
- Miceli J.J., Tensfeldt T.G., Shiovitz T., et al. (2010). Effects of high-dose ziprasidone and haloperidol on the QTc interval after intramuscular administration: a randomized, single-blind, parallel-group study in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Clinical Therapeutics* 32(3): 472–491
- Molokhia M., Pathak A., Lapeyre-Mestre M., Caturla L., et al. (2008). Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in southwest France. *British Journal of Clinical Pharmacology* 66(3): 386–395
- Moss A.J. (2006). Drug-induced QT prolongation: An update. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 11(1): 1–2
- Nemeroff C.B., Lieberman J.A., Weiden P.J., et al. (2005). From clinical research to clinical practice: a 4-year review of ziprasidone. *CNS Spectrum* 10 (11 suppl 17): 1–20
- Newton-Cheh C., Guo C.Y., Larson M.G., et al. (2007). Common genetic variation in KCNH2 is associated with QT interval duration the Framingham heart study. *Circulation* 116(10): 1128–1136
- O'Brien P. & Oyebo F. (2003). Psychotropic medication and the heart. *Advances in Psychiatric Treatment* 9: 414–423
- Oberman R, Bhardwaj A. Physiology, Cardiac. [Updated 2020 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526089/> Ojero-Senard A., Benevent J., Bondon-Guitton E., Durrieu G., Chebane L., Araujo M., et al. (2017). A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)* 234(20): 3075–3081
- Pabba K, Chakraborty RK. Jervell and Lange Nielsen Syndrome. [Updated 2020 Sep 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537300/>
- Pearson E.C. & Woosley R.L. (2005). QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiology Drug Safety* 14(11): 747–753
- Poluzzi E., Raschi E., Moretti U., et al. (2009). Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system (AERS). *Pharmacoepidemiology Drug Safety* 18(6): 512–518
- Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. (2015). 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* 36: 2793–2867
- Rasekh A., Razavi M. & Massumi A. (2007). Sudden cardiac death. *Cardiovascular medicine: Springer*; p. 2039–2083
- Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T., Hall K. & Stein C.M. (2009). Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *New England Journal of Medicine* 360(3): 225–235
- Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N., et al. (2000). QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 355(9209): 1048–1052
- Rettmar K., et al. (1992). Sinus bradykardie, QT-Verlängerung und Kammerflimmern unter Haloperidol-und Clonidin-Therapie des Alkoholentzugssyndroms. *Intensivmedizin + Notfallmedizin* 29(4): 178–183
- Robinson D.S., Nies A., Corcella J., Cooper T.B., Spencer C. & Keefover R. (1982). Cardiovascular effects of phenelzine and amitriptyline in depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry* 43 (5 Section): 8–15
- Roden D.M. (2004). Drug-induced prolongation of the QT interval. *New England Journal of Medicine* 350(10): 1013–1022 Roden D.M. & Anderson M.E. (2000). The pause that refreshes, or does it? Mechanism of torsade de pointes. *Heart* 84: 235–237
- Roden D.M., Lazzara R., Rosen M., et al. (1996). Multiple mechanisms in the long QT syndrome: current knowledge, gaps and future directions. *Circulation* 94(8): 1996–2012
- Sánchez Hernández A.M., Atienza Fernández F., Arenal Maíz Á., González Torrecilla E., Puchol Calderón A. & Garrote J.A. (2005). Torsades de pointes during methadone treatment. *Revista Esp dr Cardiologia (Engl Ed)*. 58(10): 1230–1232
- Sarganas G., Garbe E., Klimpel A., et al. (2014). Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Europace* 16(1): 101–108
- Schouten E.G., Dekker J.M., Meppelink P., et al. (1991). QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 84(4): 1516–1523
- Schutte D. (2002). Dangerous and life-threatening drugs: practical lessons from the long QT syndrome. *Cardiovascular Journal of South Africa* 13(2): 54–61
- Schwartz P.J. & Woosley R.L. (2016). Predicting the unpredictable. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *Journal of the American College of Cardiology* 67(13): 1639–1650
- Seftchick M.W., Adler P.H., Hsieh M., et al. (2009). The prevalence and factors associated with QTc prolongation among emergency department patients. *Annals of Emergency Medicine* 54(6): 763–768
- Shah A.A., Aftab A. & Coverdale J. (2014). QTc prolongation with antipsychotics: Is routine ECG monitoring recommended? *Journal of Psychiatric Practice* 20(3): 196–206
- Shih H-T. (1994). Anatomy of the action potential in the heart. *Texas Heart Institute Journal* 21(1): 30–41
- Simpson G.M., Pi E.H. & Sramek J.J. (2000). Neuroleptic and antipsychotic drugs. In Myler's Side Effects of Drugs: An Encyclopedia of Adverse Reactions and Interactions. New York: Elsevier
- Smulevich A.B., Drobijev M.Y. & Ilina N.A. (2001). Mirtazapine in treatment of depression in patients with ischaemic heart disease. *European Neuropsychopharmacology* 11 (Suppl. 3): S 205. Abstract
- Stollberger C., Huber J.O. & Finsterer J. (2005). Antipsychotic drugs and QT prolongation. *International Clinical Psychopharmacology* 20(5): 243–251
- Takaya T., Okamoto M., Yodoi K., et al. (2009). Torsades de pointes with QT prolongation related to donepezil use. *Journal of Cardiology* 54(3): 507–511
- Takeuchi H., Suzuki T., Remington G. & Uchida H. (2015). Antipsychotic polypharmacy and corrected QT interval: A systematic review. *Canadian Journal of Psychiatry* 60(5): 215–222
- Tanaka A., Koga S. & Hiramatsu Y. (2009). Donepezil-induced adverse side effects of cardiac rhythm: 2 cases report of atrioventricular

- block and torsades de pointes. *Internal Medicine* 48(14): 1219-1223
- Taylor D.M. (2003). Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 107(2): 85-95
- Tisdale J.E. (2016). Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention, and management. *Canadian Pharmacology Journal (Ottawa)* 149(3): 139-152
- Tisdale J.E. (2018). Ventricular arrhythmias. In: Tisdale J.E. & Miller D. A. (Eds) *Drug- induced diseases. Prevention, detection, and management*. 3rd edition. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists
- Titier K., Canal M., Déridet E., et al. (2004). Determination of myocardium to plasma concentration ratios of five antipsychotic drugs: comparison with their ability to induce arrhythmia and sudden death in clinical practice. *Toxicology Applied Pharmacology* 199(1): 52-60
- Vandael E., Vandenberg B., Vandenberghe J., Willems R. & Foulon V. (2017). Risk factors for QTc prolongation: systematic review of the evidence. *International Journal of Clinical Pharmacology* 39(1): 16-25
- Vieweg W.V.R., Wood M.A., Fernandez A., Beatty-Brooks M., Hasnain M. & Pandurangi A.K. (2009). Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs. Implications in the elderly. *Drugs Aging* 26(12): 997-1012
- Walczak T. (2003). Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? *Drug Safety* 26(10): 673-683
- Wallner C., Stöllberger C., Hlavin A., Finsterer J., Hager I. & Hermann P. (2008). Electrocardiographic abnormalities in opiate addicts. *Addiction* 103(12): 1987-1993
- Weiden P.J. (2012). Iloperidone for the treatment of schizophrenia: an updated clinical review. *Clinics Schizophrenia Related Psychoses* 6(1): 34-44
- Weiden P.J., Cutler A.J., Polymeropoulos M.H. & Wolfgang C.D. (2008). Safety profile of iloperidone: a pooled analysis of 6-week acute-phase pivotal trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28 (2 suppl 1): S12-S19
- Wernicke J., Lledó A., Raskin J., Kajdasz D.K. & Wang F. (2007). An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Safety* 30(5): 437-455
- Witchel H.J., Pabbathi V.K., Hofmann G., Paul A.A. & Hancox J.C. (2002). Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. *FEBS Lett* 512(1-3): 59-66
- White K., O'Leary J., Razani J., Rebal R. & Palmer R. (1983). Electrocardiographic effects of tranylcypromine versus amitriptyline. *Journal of Clinical Psychiatry* 44: 91-93
- Williams E.M.V. (1989). Classification of antiarrhythmic agents. In: Williams EMV, editor. *Antiarrhythmic drugs. Handbook of experimental pharmacology series (No. 89)*. Berlin: Springer-Verlag
- Wright P., Birkett M., David S.R., Meehan K., Ferchland I., Alaka K.J., et al. (2001). Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 158(7): 1149-1151
- Yap Y.G. & Camm A.J. (2003). Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 89(11): 1363-1372
- Yerrabolu M., Prabhudesai S., Tawam M., Winter I. & Kamalesh M. (2000). Effect of risperidone on QT interval and QT dispersion in the elderly. *Heart Disease* 2(1): 10- 12
- Zeltser D., Justo D., Halkin A., et al. (2003). Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)* 82(4): 282- 290
- Zhang L., Chappell J., Gonzales C.R., et al. (2007). QT effects of duloxetine at supratherapeutic doses: a placebo and positive controlled study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 49(3): 146-153

QT interval prolongation, torsades de pointes and psychotropic medication

Theocharis Chr. Kyziridis
Consultant Psychiatrist, 3rd Department of Psychiatry, AUTH Medical School,
AHEPA University Hospital of Thessaloniki

ABSTRACT

QT interval reflects the duration of action potential of myocardial cells. Its prolongation in electrocardiogram is related to risk of torsades de pointes (TdP), a form of polymorphous ventricular tachycardia, and sudden cardiac death, which is one of the main causes of early mortality in psychiatric patients. The fact that only a proportion of patients with drug-induced QT prolongation manifest TdP or die shows that QT prolongation alone is not the perfect biological predictive marker of arrhythmia manifestation. Yet, it continues to be useful but needs to be combined with other known risk factors.

This paper is a narrative review based on search in reference books and in PubMed and ScienceDirect databases using the terms [Torsades de pointes OR QT prolongation] AND [Psychotropic drugs OR antipsychotics OR antidepressants]. Its aim is to present basic knowledge about the pathophysiology of TdP arrhythmia and QT prolongation and their relationship with psychotropic drugs.

TdP is a relatively slow-rate tachycardia and, in some cases, may stop abruptly without manifestation of clinical symptoms. The diagnosis is based on electrocardiographic findings, the symptoms are similar to those of any tachyarrhythmia and they are related to heart rate and its effects on arterial pressure and cardiac work. QT interval prolongation and TdP result from structural and functional disorders of ion channels and related proteins which are implicated in the process of ventricular repolarization.

Psychotropic drugs are commonly used not only in psychiatric patients but in many patients with somatic disease as well. They can affect transmission of electrical impulses from sinus node to ventricular myocardium in various ways and most of its classes prolong QT interval in therapeutic doses or in cases of intoxication. Thus, their careful administration and monitoring of patients, especially hospitalized ones, are of vital importance.

More data is available concerning the effects of antipsychotic and antidepressant medication. Among the first group, first generation, classical antipsychotics, especially the lower potency drugs, are considered to carry greater risk. Caution should be exercised when administering thioridazine, haloperidol, pimozide, sertindole and ziprasidone. Among antidepressants, caution is warranted when administering tricyclic antidepressants, citalopram and escitalopram. Among the other psychotropics, much information is available about methadone.

Key words: Cardiovascular side effects, drug-induced electrocardiographic disorders, psychotropic drugs, QT interval prolongation, torsades de pointes

Corresponding author: Theocharis Chr. Kyziridis
e-mail: theocharis_kyziridis@yahoo.gr

Date of submission: 15/01/2021
Publication date: March 2022

Citation: Kyziridis T. (2022). QT interval prolongation, torsades de pointes and psychotropic medication. *Hellenic Journal of Nursing Science* 15(1): 43-59, doi: <https://doi.org/10.24283/hjns.202215>