

Podstawy interpretacji EKG

- Przewodnik dla lekarzy psychiatrów



Spis treści

| | |
|--|----|
| Wprowadzenie..... | 5 |
| Podstawy oceny elektrokardiogramu | 6 |
| Konsekwencje wydłużonego odstępu QT | 9 |
| Co powoduje wydłużenie odstępu QT? | 12 |
| Wydłużenie odstępu QT w trakcie leczenia schizofrenii..... | 16 |
| Praktyczne porady służące zmniejszeniu ryzyka wydłużenia odstępu QT u chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi..... | 18 |
| Bibliografia | 20 |

Przedmowa

Od ponad 50 lat leki przeciwpsychotyczne wykazują dużą skuteczność w terapii zaburzeń psychotycznych, a w szczególności schizofrenii. W ostatnich latach udało się stworzyć liczne nowe leki przeciwpsychotyczne, które charakteryzują się lepszym profilem terapeutycznym.

Jednakże, wykazano również, że wszystkie, w tym i nowe leki przeciwpsychotyczne, mają działania uboczne. Szczególnie istotne wydają się działania niepożądane zwiększające ryzyko zespołu metabolicznego oraz powikłań sercowo-naczyniowych. Stosując niektóre leki przeciwpsychotyczne może wystąpić ryzyko nagłej śmierci sercowej. Fakt ten spowodował zwiększone zainteresowanie profilem bezpieczeństwa leków z tej grupy. Obawy związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych wynikają również z częstego dodatkowego przyjmowania przez chorych innych preparatów działających na ośrodkowy układ nerwowy, stosowania terapii wielolekowej oraz preparatów naturalnych. Przełożyć się to może na styl życia chorego w tym brak ruchu, otyłość lub nadużywanie leków.

Jest więc istotne, aby chorzy na schizofrenię, przyjmujący leki przeciwpsychotyczne, byli obserwowani w celu wykrycia zespołu metabolicznego lub powikłań sercowo-naczyniowych terapii. W wielu oddziałach psychiatrycznych rutynowo rejestruje się

pacjentów z zespołem metabolicznym, a badania poszerza się o cyklicznie wykonane badanie elektrokardiograficzne oraz pomiar ciśnienia tętniczego. Niektóre leki przeciwpsychotyczne wpływają na wartości ciśnienia tętniczego i wydłużają odstęp QT. Znajduje się wśród nich między innymi sertindol, dla którego to leku wymagana jest regularna kontrola EKG. Biorąc powyższe fakty pod uwagę, ocena sercowo-naczyniowa chorych otrzymujących leki przeciwpsychotyczne powinna stać się rutynową praktyką.

Dla większości lekarzy praktycznie niemożliwa jest dokładna ocena własności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych używanych leków oraz interakcji z innymi równocześnie stosowanymi preparatami. Podkreśla to rolę, jaką należy przykładać do oceny sercowo-naczyniowej pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne. Problemy takie, jak ten omawiany wpływają na wizerunek psychiatry w społeczeństwie. Należy zrobić wszystko, aby zapewnić zarówno pacjentów, jak i ich rodziny, że mogą czuć się bezpiecznie pod naszą opieką.

Wprowadzenie

Schizofrenia jest związana ze znacznym zwiększeniem ryzyka zgonu, zarówno z przyczyn naturalnych, jak i nienaturalnych¹. Jedna z metaanaliz wykazała, że ryzyko zgonu z wszelkich przyczyn jest w schizofrenii zwiększone 1,6 razy w stosunku do zdrowej populacji, natomiast ryzyko zgonu z powodów nienaturalnych, zwiększone jest 4,3 razy a ryzyko samobójstwa 9 razy².

Już od lat sześćdziesiątych, od kiedy wykazano, że tiorydazyna wydłuża odstępn QT^{1,3,4}, lekarze byli świadomi zmian w elektrokardiogramie oraz zwiększonego ryzyka zgonu z powodu NZK (nagłego zatrzymania krążenia) u chorych otrzymujących leki przeciwpsychotyczne. Już wtedy kontrola EKG należała do dobrej praktyki klinicznej^{3,5,6}. Dla nowego leku - sertindolu ulotka informacyjna preparatu zaleca kontrolę EKG w celu zwiększenia bezpieczeństwa terapii⁷.

Poniższa broszura przedstawia w zarysie elektrofizjologię serca oraz ocenę odstępu QT jako elementu zapisu EKG. Ponadto zostaną w niej omówione konsekwencje wydłużenia odstępu QT oraz czynniki wywołujące i nasilające wydłużenie odstępu QT. Wreszcie zaprezentowane zostaną czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia odstępu QT u chorych poddanych terapii lekami przeciwpsychotycznymi oraz sposoby na zminimalizowanie tego ryzyka.

Podstawy oceny elektrokardiogramu

Podstawy elektrofizjologii serca^{3,8,9}

- Depolaryzacja i repolaryzacja komórek miokardium w trakcie skurczu i rozkurczu charakteryzuje się zmianą potencjału na powierzchni ciała w zakresie 1-20 mV
- W spoczynku różnica potencjałów między wnętrzem i zewnątrz komórki wynosi - 90 mV. Różnica ta wynika z wysokiej zawartości jonów K^+ wewnątrz komórki, utrzymywanej przez pompę sodowo-potasową
- Depolaryzacja komórek mięśnia serca w trakcie skurczu związana jest z nagłym zwiększeniem przepuszczalności błony komórkowej dla jonów sodu, w wyniku czego komórka traci swój ujemny potencjał spoczynkowy
- Komórka ponownie uzyskuje swój ujemny potencjał - repolaryzuje się w trakcie rozkurczu.

Zapis EKG^{8,9}

Standardowy zapis EKG rejestruje energię elektrycznych impulsów serca z 12 kierunków w trakcie skurczu i rozkurczu serca.

- Używając 12 odprowadzeniowego zapisu EKG można ocenić aktywność elektryczną konkretnych części mięśnia serca.
 - Sześć odprowadzeń przedsercowych (V1-V6) zapisuje aktywność elektryczną mięśnia serca w płaszczyźnie horyzontalnej, pozwalając na ocenę ściany przedniej, bocznej i tylnej.
 - Sześć odprowadzeń kończynowych (I, II, III, aVR, aVL, aVF) o układzie trójkąta analizuje w płaszczyźnie czołowej ściany dolną i boczną serca
- W zapisie EKG dodatni impuls elektryczny przesuwany się od elektrody rejestrującej przekłada się na wychylenie skierowane w dół, natomiast dodatni impuls przesuwany się w stronę elektrody rejestrowany jest jako wychylenie w górę

Podstawowe składowe zapisu EKG^{8,9}

Zapis EKG składa się z szeregu elementów, między innymi załamka P (przedstawiającego aktywność elektryczną przedsionków), zespołu QRS (przedstawiającego aktywność elektryczną komór) i załamka T (odpowiadającego repolaryzacji komór) (Rycina 1, Tabela 1).

- Wiele zaburzeń rytmu serca może być stwierdzone w EKG, między innymi bradyarytmie (bloki serca, asystolia), tachyarytmie (nadkomorowe, komorowe, migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, trzepotanie komór, migotanie komór)

Rycina 1. Schemat zapisu EKG¹

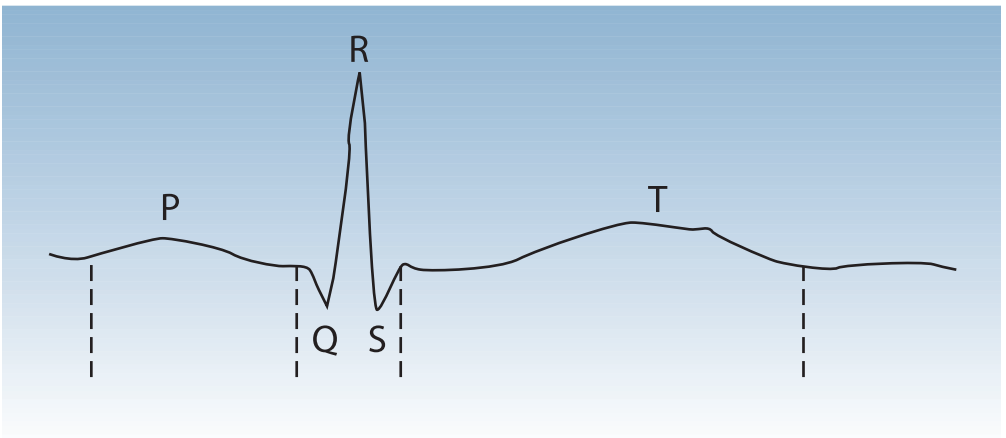


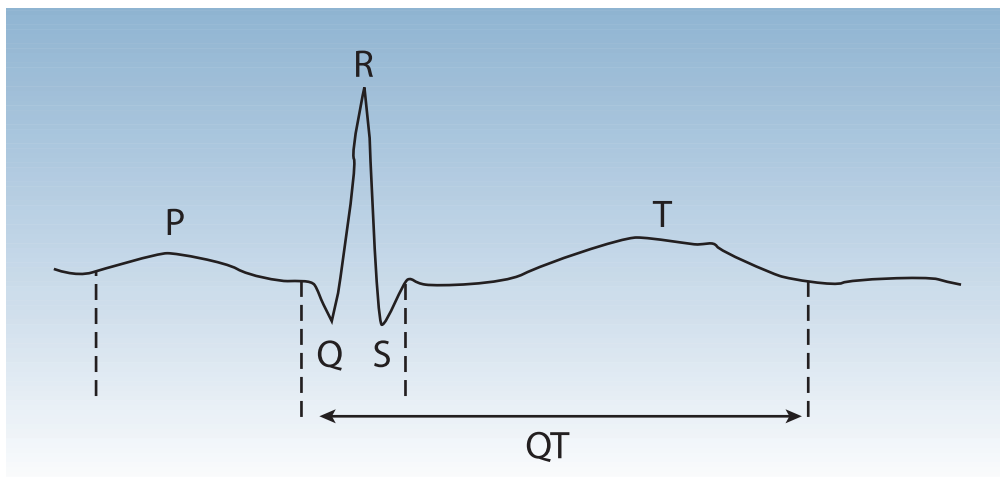
Tabela 1. Części składowe zapisu EKG i jak ich używać do oceny zaburzeń elektrokardiogramu^{3,8}

| Załamki elektrokardiogramu | Co przedstawiają |
|----------------------------|---|
| Załamek P | <ul style="list-style-type: none"> • Sygnał niskowoltażowy około 1 mV ukazujący depolaryzację oraz skurcz prawego i lewego przedsionka • Prawidłowy załamek P przed zespołem QRS wskazuje na rytm zatokowy. Załamek P powinien być dodatni w odprowadzeniach I, II, aVF i V4-V6 • Nieobecność załamka P może świadczyć o migotaniu przedsionków, rytmie węzłowym lub komorowym. Załamek P może być trudny do oceny w zapisie z zakłóceniami (np. drżenia) |
| Zespół QRS | <ul style="list-style-type: none"> • Występuje po załamku P i odwzorowuje depolaryzację oraz skurcz prawej i lewej komory • Zespół QRS jest największym pod względem woltażu wychyleniem w zapisie EKG. Woltaż może osiągać 10–20 mV, ale zależy to od wieku, płci oraz ilości tkanki tłuszczowej. Woltaż zespołu QRS może dostarczyć również informacji na temat istniejącej choroby serca. • Czas trwania zespołu QRS odzwierciedla czas trwania depolaryzacji i może dostarczyć informacji na temat zaburzeń przewodzenia w obrębie komór serca takich jak bloki odnóg pęczka Hisa. |
| Odstęp QT | <ul style="list-style-type: none"> • Określa czas od początku zespołu QRS do końca trwania załamka T. • Odstęp QT ocenia czas pełnej depolaryzacji i repolaryzacji komór serca • Uważa się, że odpowiada czasowi trwania potencjału czynnościowego miocytów • Może różnić się znacząco, w zależności od użytych metod zapisu EKG, indywidualnej zmienności wewnątrz osobniczej, określonych sytuacji i użycia pewnych leków (patrz strona 13) |
| Załamek T | <ul style="list-style-type: none"> • Przedstawia repolaryzację komór serca • Załamek T powinien być dodatni w odprowadzeniach I, II oraz V3-V6 • Bardzo wysoki załamek T może wskazywać na niedokrwienie mięśnia serca, zawał lub znaczną hiperkaliemię |

Konsekwencje wydłużonego odstępu QT

- Odstęp QT określa czas między początkiem i końcem aktywności elektrycznej komórek serca i jest kalkulowany na zapisie EKG, jako czas od początku zespołu QRS do końca załamka T (Rycina 2) ^{1,3,8}

Rycina 2. Odstęp QT pomiar z zapisu EKG ¹



Czynniki powodujące wydłużenie odstępu QT^{1,3,10-13}

- Odstęp QT może być wydłużony przez wiele czynników, między innymi (ale nie tylko):
 - Szybkości rytmu serca (QT staje się dłuższy w miarę, jak rytm serca staje się wolniejszy)
 - Wiek
 - Płeć (Odstęp QT u kobiet jest dłuższy niż u mężczyzn o około 8-10 msec)
 - Zaburzenia elektrolitowe
 - Obecności fali U
 - Określone leki
 - Stany takie jak, alkoholizm, otyłość, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie mięśnia serca, cukrzyca, niewydolność nerek/wątroby, zespół długiego QT
- Inne czynniki, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT to:
 - Odprowadzenia EKG i użyta metoda zapisu
 - Rytm dobowy
 - Aktywność fizyczna
 - Czynniki związane z postawą
 - Przyjmowane pokarmy
- Stosowano wiele sposobów, aby wyeliminować wpływ rytmu serca na ocenę odstępu QT. Żaden z tych sposobów nie należy do idealnych, ponieważ wszystkie z nich korygują nadmierne odstępy QT, gdy rytm serca jest szybki i niedoszacowują QT, gdy rytm jest wolny.
 - Wzór Bazetta ($QTcB = QT / RR^{0.5}$)¹⁴
 - Wzór Fridericia ($QTc = QT / RR^{0.33}$)¹⁵ są najczęściej stosowane

Wydłużenie odstępu QT

- Wydłużenie odstępu QT ma znaczenie kliniczne, ponieważ wiąże się z ryzykiem wystąpienia arytmii komorowej określanej jako Torsade de Pointe (TdP). TdP może objawiać się jako kołatanie serca, stan przed-omdleniowy, omdlenie i czasem może przejść w migotanie komór lub NZK^{1,3,13,17}
- Wartość skorygowanego odstępu QT (QTc) >500 msec jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia TdP^{1,3,6,13,17-19}. Powszechnie uznane za istotne wartości QT/QTc przedstawione są po stronie prawej¹⁶
- Na zapisie EKG TdP wygląda jak szybkie, nieregularnie występujące zespoły komorowe, które przez cały czas zmieniają kierunek (Rycina 3). Przed i po okresach szybkiej czynności serca, w zapisie EKG widać wydłużenie odstępu QT
- Należy podkreślić, że izolowane wydłużenie QT nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia groźnych dla życia arytmii oraz TdP¹. Aby wywołać TdP, musi jako substrat arytmii wystąpić różnica w czasie trwania potencjałów czynnościowych różnych komórek mięśnia serca. Podobnie, wymagany jest impuls, aby wywołać TdP taki jak, na przykład wczesne potencjały następcze (EAD) - rodzaj spontanicznej depolaryzacji, która wywołuje nieprawidłową aktywność rytmiczną^{1,20,21}

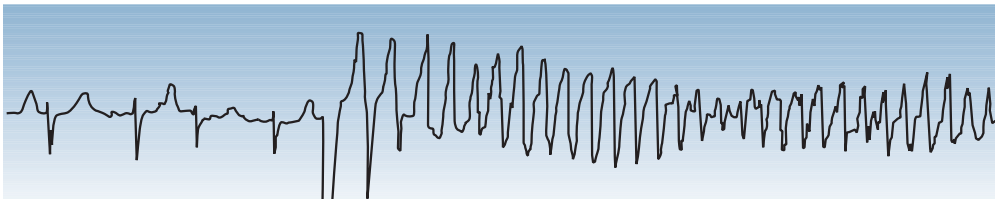
Kiedy odstęp QT/QTc jest wydłużony¹⁶

- Klinicznie istotne zmiany QT/QTc mogą być zdefiniowane w wartościach absolutnych lub jako zmiany w stosunku do wartości wyjściowych
- Wydłużenie QTc >500 msec jest traktowane jako klinicznie istotne
- Na podstawie wielu różnych analiz opracowano różne normy dla rozpoznania wydłużonego QT.
Oto przykłady:
 - Odstęp QTc >450 msec
 - Odstęp QTc >480 msec
 - Odstęp QTc >500 msec

Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych dla odstępu QTc:

- Odstęp QTc zwiększony o >30 msec w stosunku do wyjściowego
- Odstęp QTc zwiększony o >60 msec w stosunku do wyjściowego

Rycina 3. Zapis EKG przedstawia TdP



Co powoduje wydłużenie odstępu QT?

- Wydłużony odstęp QT występuje w formie pierwotnej i wtórnej. Forma pierwotna ma podłoże wrodzone^{22,23} natomiast forma wtórna jest nabyta¹³
- Wrodzony zespół długiego QT jest rzadkim schorzeniem, zwykle dziedzicznym i zwykle dotyka dzieci i osoby młode²³. Pacjenci z tym zespołem zwykle nie mają objawów poza osłabieniem, arytmia lub głuchotą^{24,25}
- Nabyte wydłużenie QT zwykle związane jest z współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, zaburzeniami metabolicznymi, endokrynologicznymi lub elektrolitowymi
- Zastosowanie niektórych leków u chorych z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem QT może doprowadzić do objawów klinicznych. Chinidyna była pierwszym lekiem, w przypadku którego już w latach dwudziestych ubiegłego wieku stwierdzono wydłużenie odstępu QT i skojarzono to z wywoływaniem przez ten lek omdleń. Od tego czasu zidentyfikowano wiele leków, które mogą wywoływać wydłużenie odstępu QT. Najważniejsze z nich umieszczono w Tabeli 3¹³

Tabela 3. Leki mogące powodować wydłużenie odstępu QT i wywoływać TdP^{13,26}

| Klasa leku | Przykłady |
|-------------------------------|--|
| Przeciwdławicowe | beprydyl, perheksilina, ranolazyna |
| Antyarytmiczne | amiodaron, dofetilid, sotalol, chinidyna |
| Antybiotyki/przeciwinfekcyjne | amfoterycyna, ciprofloksacyna, klaritromycyna, erytromycyna |
| Przeciwnowotworowe | trójtlenek arsenu, doksorubicyna, zorubicyna |
| Przeciwdepresyjne | cytalopram, fluoksetyna, paroksetyna, trazodon, venlaksafyna |
| Przeciwhistaminowe | astemizol, feksofenadyna, loratydyna, terfenadyna |
| Przeciwmalaryczne | chlorochina, halofantyna, chinina |
| Przeciwgrzybicze | klotrimazol, flukonazol, ketokonazol, mykonazol |
| Przeciwpsychotyczne | chlorpromazyna, klozapina, haloperidol, kwetiapina, risperidon, sertindol, tiorydazyna, ziprasidon |
| INNE | atropina, kokaina, cisaprid, fosfenytoina, lit, metadon, sildenafil, spironolakton, takrolimus, kwas walproinowy |

Uwaga: Powyższa tabela przedstawia przykłady leków związanych z wydłużeniem QT, ale nie może być traktowana jako jedyne źródło informacji. Jeśli chcesz przepisać lek choremu, skorzystaj z charakterystyki leku, aby sprawdzić czy nie powoduje on ryzyka wydłużenia odstępu QT u twojego pacjenta.

- Wiele innych czynników klinicznych przedstawionych w Tabeli 4 jest związanych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia TdP wywołanego lekami wydłużającymi odstęp QT. Aczkolwiek uważa się, że lista czynników związanych z TdP wywołanym lekami nie jest kompletna i mechanizmy powodujące ten efekt nie są do końca rozumiane

Tabela 4. Czynniki ryzyka związane z wystąpieniem TdP wywołanego lekami

| |
|---|
| Płeć żeńska |
| Bradykardia |
| Niedawna kardiowersja migotania przedsionków, w szczególności z wykorzystaniem leku wydłużającego odstęp QT |
| Zastoinowa niewydolność serca |
| Terapia glikozydami naparstnicy |
| Wysokie stężenie leku (z wyjątkiem chinidyny) |
| Szybkie podawanie dożylnie leku wydłużającego odstęp QT |
| Hipokaliemia |
| Ciężka hipomagnezemia |
| Cukrzyca |
| Choroby tarczycy |
| Wyjściowe wydłużenie QT |
| Subkliniczny zespół długiego QT |
| Polimorfizm kanałów jonowych |

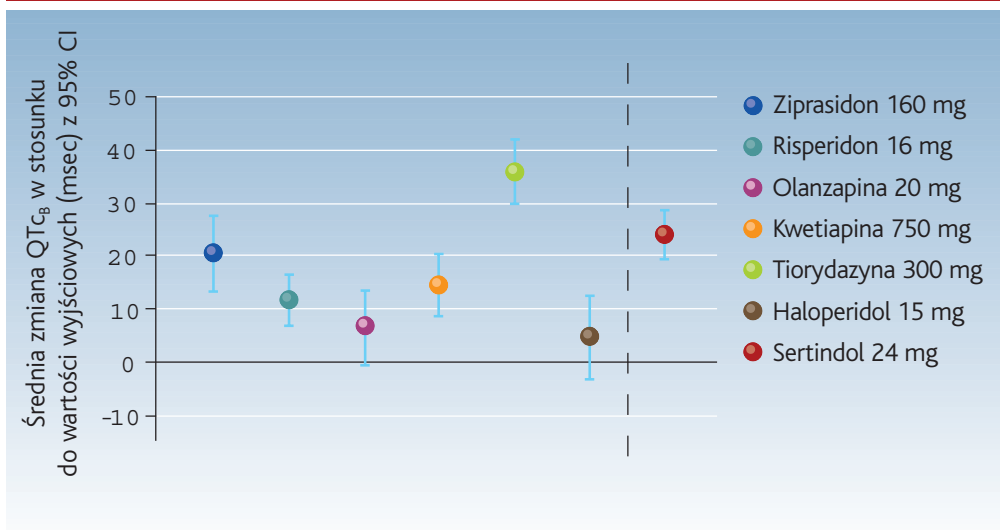
Mechanizmy wydłużenia odstępu QT

- Mechanizmy wydłużenia odstępu QT są złożone. Badania genetyczne wykazały obecność przynajmniej 6 mutacji w genach kodujących kanały sodowe lub potasowe, które mogą wywołać wydłużenie odstępu QT. Jeden z nich w szczególności - ludzki *ether-a-go-go-related gene* (hERG) - jest związany z wieloma przypadkami TdP wywołanego lekami^{1,3,13,27}
- HERG koduje białko kanału potasowego, które reguluje repolaryzujący prąd sodowy, nazywany opóźnionym lub I_{Kr}^{13,28,29}. Większość leków związanych z wydłużeniem QT hamuje prąd I_{Kr}, chociaż nie wszystkie leki z takimi własnościami wywołują TdP sugerując, iż inne czynniki mogą mieć również znaczenie¹³
- Co ważne, stężenie leku hamującego I_{Kr} może mieć podstawowy wpływ na efekt kliniczny. Na przykład, lek taki jak terfenadyna ma niewielki wpływ na odstęp QT w zakresie normalnych stężeń we krwi, natomiast ma silniejszy wpływ na odstęp QT, gdy metabolizm leku jest zwolniony lub zmniejszony przez interakcje lekowe lub uszkodzenie wątroby

Wydłużenie odstępu QT w trakcie leczenia schizofrenii

- Od wielu lat dostępne są dane wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii lub NZK u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne³⁰⁻³³
- Precyzyjna ocena ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych nie jest jeszcze dostępna, chociaż wiadomo, że wydłużenie odstępu QT było obserwowane zarówno w przypadku starszych, jak i nowszych preparatów (Rycina 4)^{1,3,6,17,37}
- Wiele leków przeciwpsychotycznych wydłuża odstęp QT, co tłumaczą podane wyżej fakty^{3,34-36}

Rycina 4. Porównanie średniej zmiany QT_c, od stanu wyjściowego do osiągnięcia stanu równowagi w trakcie leczenia wysokimi dawkami różnych leków przeciwpsychotycznych.



Uwaga, dane dotyczące sertindolu pochodzą z kilku badań krótkotrwałych, z zastosowaniem maksymalnej zalecanej dawki leku (24 mg).

- Nie istnieje prosta zależność między wydłużeniem QT wywołanym przez leki a ryzykiem wystąpienia arytmii/NZK^{1,3,13,38}. I tak, na przykład, lek antyarytmiczny amiodaron wywołuje znaczne wydłużenie QT, ale ryzyko wystąpienia TdP oceniane jest jako bardzo małe³⁹. Inaczej, szybkie podanie haloperidolu, leku, który nie wydłuża znacznie odstępu QT, powoduje TdP przy tym sposobie podania^{40,41}
- Obawy przed wystąpieniem TdP lub NZK doprowadziły do wycofania z rynku niektórych leków przeciwpsychotycznych (np. droperidolu)¹. Dla innych leków wprowadzono restrykcyjne zasady stosowania związane z ryzykiem wydłużenia odstępu QT (np. tiorydazyna, ziprasidon, pimozid, sertindol) a w niektórych przypadkach wprowadzono ograniczenie maksymalnej dobowej dawki (np. haloperidol w Wielkiej Brytanii)^{1,17}
- Regularne wykonywanie badania EKG jest wymogiem u chorych otrzymujących sertindol⁷. Regularna ocena badania EKG powinna stanowić część dobrej praktyki klinicznej w trakcie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi

Praktyczne porady służące odstępu QT u chorych leczonych

W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT i ryzyka wystąpienia arytmii w trakcie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, powinno podjąć następujące działania:

- Wszyscy chorzy, u których rozważana jest terapia lekami przeciwpsychotycznymi powinni mieć dokładnie zebrany wywiad w kierunku rodzinnego występowania chorób sercowo-naczyniowych, a zwłaszcza NZK. Lekarz powinien dowiedzieć się czy pacjent chorował kiedykolwiek na choroby serca lub nadciśnienie tętnicze i czy otrzymywał jakieś leki z tego powodu oraz czy kiedykolwiek stracił przytomność. Badanie EKG przed włączeniem leku przeciwpsychotycznego powinno być wykonane u wszystkich pacjentów, którzy odpowiedzieli na jedno z powyższych pytań twierdząco^{1,3}
- Rutynowe badanie EKG jest zalecane u pacjentów z chorobami metabolicznymi lub endokrynologicznymi (w tym chorobami tarczycy)
- Badania elektrolitów w surowicy krwi powinny być wykonane u wszystkich chorych predysponowanych do wystąpienia arytmii³
- U chorych, z listy poniżej, badania EKG są zalecane przez cały okres otrzymywania leku przeciwpsychotycznego, a dodatkowo
 - powinna być im zapewniona możliwość konsultacji kardiologicznej^{3,13}:
 - Chorzy z wywiadem rodzinnego wydłużenia odstępu QT lub NZK
 - Chorzy ze współistniejącą chorobą serca/objawami choroby serca
 - Chorzy w wieku podeszłym (szczególnie kobiety)
 - Chorzy otrzymujący terapię wielolekową, między innymi leki wydłużające odstęp QT
 - Chorzy, u których wskazane będzie podawanie leku przeciwpsychotycznego w dużych dawkach
 - Chorzy, którzy mogą nie stosować się do zaleceń
 - Chorzy, którzy mogą używać innych leków przeciwpsychotycznych
 - Chorzy, którzy już otrzymują leki przeciwpsychotyczne powinni być ostrzeżeni przed możliwością wystąpienia takich objawów jak, kołatanie serca, omdlenia, czy też stany prowadzące do hipokaliemii (np. wymioty, biegunki, odwodnienie)¹³
 - Powinno się unikać³:
 - łączenia leków przeciwpsychotycznych
 - Terapii wielolekowej z zastosowaniem leków wydłużających odstęp QT
 - Użycia leków, o których wiemy, że hamują odpowiednie cytochromy izoenzymów

zmniejszeniu ryzyka wydłużenia lekami przeciwpsychotycznymi

- Stosowanie leków w postaci o przedłużonym działaniu powinno być ostrożne, z racji na ich długotrwały efekt kliniczny, ale również potencjalnie długotrwające objawy niepożądane³
- Objawy kliniczne takie jak bóle serca, kołatania, omdlenia, objawy wazowagalne w trakcie przyjmowania leku powinny doprowadzić do konsultacji kardiologicznej włącznie z EKG
- Jeśli odstęp QTc przekracza 500 msec, leczenie powinno być przerwane^{3,7}

Ryzyko wydłużenia odstępu QT i arytmii przy stosowaniu sertindolu

Sertindol nie powinien być stosowany u chorych z⁷:

- Nie skorygowaną hipokaliemią/hipomagnezemią
- Z wywiadem w kierunku chorób sercowo-naczyniowych, zastoinowej niewydolności serca, przerostu mięśnia serca, arytmii lub bradykardii (<50 uderzeń/min)
- Z wrodzonym zespołem wydłużenia odstępu QT lub wywiadem w kierunku tej choroby lub z nabytym wydłużeniem QT:
 - QTc >450 msec u mężczyzn
 - QTc >470 msec u kobiet
- Otrzymujący leki wydłużające odstęp QT
 - Leki antyarytmiczne klasy Ia i III (np. chinidyna, amiodaron, sotalol, dofetilid)
 - Niektóre przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna)
 - Niektóre makrolidy (np. erytromycyna)
 - Niektóre leki przeciwhistaminowe (np. terfenadyna, astemizol)
 - Niektóre chinoliny (np. gatyfloksacyna, moksyflokscyna)
- Chorzy z ciężkim uszkodzeniem wątroby
- Chorzy w wieku powyżej 65 lat, którzy nie byli poddani właściwemu badaniu układu sercowo-naczyniowego

Bibliografia

- (1) Lindstrom E, Farde L, Eberhard J, Haverkamp W. QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:615-29.
- (2) Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205-28.
- (3) Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Begaud B, Haverkamp W, Lader M, Moore N. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 2005;28:35-51.
- (4) Lublin H, Eberhard J, Levander S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:183-98.
- (5) Csernansky JG, Schuchart EK. Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs* 2002;16:473-84.
- (6) Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 2005;172:1703-11.
- (7) Serdolect Summary of Product Characteristics 2005.
- (8) Cox N, Roper TA. The electrocardiogram. *Clinical Skills*. Oxford: Oxford University Press, 2005. Chapter 15. pp 413-32.
- (9) Camm AJ. Cardiovascular Disease. In: Kumar PJ, Clark ML, editors. *Clinical Medicine*. 1992. Chapter 11. pp 511-626.
- (10) Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1216-31.
- (11) Malik M, Camm AJ. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf* 2001;24:323-51.
- (12) Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:85-95.
- (13) Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.
- (14) Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-70.
- (15) Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken *Acta Medica Scand* 1920;53:469-86.
- (16) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2005. Available on URL: www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html

- (17) Glassman AH, Bigger JT, Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774-82.
- (18) Hale AS. A review of the safety and tolerability of sertindole. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(Suppl. 3):65-70.
- (19) Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.
- (20) Haverkamp W, Monnig G, Schulze-Bahr E, Haverkamp F, Breithardt G. Physician-induced torsade de pointes therapeutic implications. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:101-9.
- (21) Eckardt L, Breithardt G, Haverkamp W. Electrophysiologic characterization of the antipsychotic drug sertindole in a rabbit heart model of torsade de pointes: low torsadogenic potential despite QT prolongation. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:64-71.
- (22) Bellocq C, Wilders R, Schott JJ, Louerat-Oriou B, Boisseau P, Le Marec H, Escande D, Baro I. A common antitussive drug, clobutinol, precipitates the long QT syndrome 2. *Mol Pharmacol* 2004;66:1093-102.
- (23) Chiang CE. Congenital and acquired long QT syndrome. Current concepts and management. *Cardiol Rev* 2004;12:222-34.
- (24) Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Locati E, Carleen E. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation* 1985;71:17-21.
- (25) Jackman WM, Clark M, Friday KJ, Aliot EM, Anderson J, Lazzara R. Ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndromes. *Med Clin North Am* 1984;68:1079-109.
- (26) Testai L, Bianucci AM, Massarelli I, Breschi MC, Martinotti E, Calderone V. Torsadogenic cardiotoxicity of antipsychotic drugs: a structural feature, potentially involved in the interaction with cardiac HERG potassium channels. *Curr Med Chem* 2004;11:2691-706
- (27) De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:1-18.
- (28) Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995;80:795-803.
- (29) Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* 1995;81:299-307.
- (30) Fowler NO, McCall D, Chou TC, Holmes JC, Hanenson IB. Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs. *Am J Cardiol* 1976;37:223-30.

- (31) Hollister LE, Koesk JC. Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. *JAMA* 1965;192:1035-8.
- (32) Mehtonen OP, 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;84:58-64.
- (33) Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-7.
- (34) Kitayama H, Kiuchi K, Nejima J, Katoh T, Takano T, Hayakawa H. Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:259-62.
- (35) Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-52.
- (36) Warner JP, Barnes TR, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:311-13.
- (37) Serretti A, De RD, Lorenzi C, Berardi D. New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects. *Curr Med Chem* 2004;11:343-58.
- (38) FDA. Psychopharmacological drugs advisory committee. Available on URL: www.fda.gov/cder/audiences/acspage/psychopharmacologicmeetings1.htm. 2000.
- (39) van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn C, de Groot SH, Leunissen JD, van Der Hulst FF, Molenschot MM, Wellens, HJ, Vos MA. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. *Circulation* 2001;104:2722-27.
- (40) Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and torsade de pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995;36:541-9.
- (41) Hassaballa HA, Balk RA. Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol: a review of the literature and practical guidelines for use. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:543-7.



Informacji o leku udziela:
Lundbeck Poland Sp. z o.o.
ul. Marszałkowska 142, 00-061 Warszawa
tel.: +48 22 626 93 00
fax: +48 22 626 93 01

