

ANTIPSYCHOTIKA A QT INTERVAL

prof. MUDr. Jaromír Švestka, DrSc.

Psychiatrická klinika LF a FN Brno

QT INTERVAL

Význam	odpovídá depolarizaci a repolarizaci myokardu („elektrická systola“)
Závislost na rychlosti pulsu	při zrychlení pulsu musí probíhat depolarizace/repolarizace rychleji, proto je nutno korigovat QT interval dle rychlosti pulsu = QTc interval
Normy QTc intervalu	muži ≤ 430 ms, ženy ≤ 450 ms
Prodloužení QTc interval	≥ 450 ms = varovné stadium ≥ 500 ms = vysoce rizikové pro vznik torsades de pointes (komorová tachyarytmie) s mortalitou $> 30\%$ pro fibrilaci komor a náhlou smrt

PŘÍČINY PRODLOUŽENÍ QT INTERVALU /TORSADES DE POINTES

vrozeně prodloužený QT interval

získaně prodloužený QT interval, zejména vlivem léků

RIZIKOVÉ FAKTORY

pohlaví: ženské

věk: > 65 roků

kardiální onemocnění: arytmie, ischemická srdeční choroba, městnavé srdeční selhání, synkopy

sérový deficit kalia, magnézie, kalcia, a tedy také léčba diuretiky (= deplece kalia)

pomalá metabolizace léků (vrozená i získaná inhibicí cytochromu P450)

hypotyreoidismus

PODMÍNKY LÉČBY ANTIPSYCHOTIKY PRODLOUŽUJÍCÍMI QT INTERVAL

iniciální vyšetření 12-svodovým EKG přístrojem a stanovení kalemie, magnezemie, kalcemie; vyšetření nutno opakovat každých 6 měsíců nebo při zvýšení denní dávky

terapii je možno zahájit při QTcI ≤ 450 ms a okamžitě ukončit při QTcI ≥ 500 ms

nepodávat současně další léky, prodloužující QT interval a inhibitory izoenzymů P450, metabolizujících antipsychotika

antipsychotika s vysokým rizikem prodloužení QT intervalu nepodávat nemocným s kardiálním onemocněním a/nebo synkopami

ANTIPSYCHOTIKA, KTERÁ BYLA STAŽENA Z TRHU NEBO LIMITOVÁNA V POUŽITÍ PRO PRODLOUŽENÍ QT INTERVALU

sertindol (stažen)	sultoprid (stažen)
droperidol (stažen)	thioridazin (limitován)
mesoridazin (limitován)	pimozid (limitován)

KLASICKÁ ANTIPSYCHOTIKA A QT INTERVAL

Druh	Prům. prodloužení QT interval (ms)	Výskyt % nem.	Terapeutické dávky:		Intoxikace	
			prodl. QT interval	TDP	prodl. QT interval	TDP
thioridazin	23–35	25–60	+++	++ (5 %)	+++	+++ (75 %)
droperidol	36–59	16	+++	++	+++	++
pimozid	13–23	20	++	+	++	++
chlorpromazin a levomepromazin	14	6–34	++	+	++	+
haloperidol (iv)	3–7	11–13	+	+	++	+
flufenazin, perfenazin a trifluoperazin	?	10	+	+	+	+

ATYPICKÁ ANTIPSYCHOTIKA A QT INTERVAL

Druh	Prům. prodloužení QT interval (ms)	Výskyt % nem.	Terapeutické dávky:		Intoxikace	
			prodl. QT interval	TDP	prodl. QT interval	TDP
sulpirid	?	5–6	+	0	0	+
amisulprid	?	?	+	0	+	0
sertindol	22–30	10–47	+++	++	+++	+++
ziprasidon	5–20	21–29	++	0	?	?
risperidon	4–11	2–11	+	+	+	+
quetiapin	8–14	4	+	0	+	?
clozapin	?	7–25	+	+	+	+
zotepin	8,3	4–20	+	?	?	?
olanzapin	0–8	3–5	+	0	0	0

JINÉ LÉKY PRODLUŽUJÍCÍ QT INTERVAL

psychofarmaka	tricyklická/tetracyklická antidepresiva, fluoxetin, venlafaxin, amantadin, felbamát, chloralhydrat
antihistaminika	astemizol, terfenadin
antimigrenika	sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan
antiarytmika	tř. IA: chinidin, procainamid, disopyramid; tř. III: amiodaron, bretylium
antibiotika, antiinfektiva	makrolidová antibiotika, halofantrin, chinin, chlorochin
beta-agonisté	salbutamol, fenoterol, sotalol
antifungicida	ketokonazol, itraconazol
kalciové blokátory	nifedipin, nimodipin, isradipin, nicardin
jiné	cisaprid, ketanserín, prednisolon, probucol, tacrolimus, tamoxifen, vasopresin

Literatura

1. Arci AA, Henretig FM. Effects of risperidone in overdose. *Am. J. Emerg. Med.* 1998; 16: 498-501.
2. Barnes TRE, McPhillips MA. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics. *Br. J. Psychiatry* 1999; 174 (Suppl. 38): 34-43.
3. Baštecký J, Kvasnička J, Vortel J et al. Sebevražedné požití thioridazinu jako příčina závažné poruchy srdečního rytmu - polymorfni komorové tachykardie. *Čs. psychiatrie* 1990; 86: 264-268.
4. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than in other neuroleptics. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1995; 33: 199-204.
5. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Safety* 2000; 23: 215-228.
6. Czekalla J, Kollack-Walker S, Beasley CM. Cardiac safety parameters of olanzapine: comparison with other atypical and typical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62 (Suppl. 2): 35-40.
7. 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.
8. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Overall summary of the scientific evaluation of sertindole. CPMP/1784/99-EN, EMEA 2000; 2-6 (www.eudra.org/emea.html)
9. Fulop G, Phillips RA, Shapiro AK et al. ECG changes during haloperidol and pimozide treatment of Tourette's disorder. *Am. J. Psychiatry* 1987; 144: 673-675.
10. Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. *Psychosomatics* 2000; 41: 63-65.
11. Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia. *Encephale* 2000; 26: 62-72.
12. Hatta K, Takahashi T, Nakamura H et al. Prolonged QT interval in acute psychotic patients. *Psychiatr. Res.* 2000; 94: 279-285.
13. Jackson T, Ditmanson L, Phibbs B. Torsade de pointes and low-dose oral haloperidol. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2013-2015.
14. Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ et al. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61: 441-446.
15. Kiriiike N, Maeda Y, Nishiwaki S et al. Iatrogenic torsades de pointes induced by thioridazine. *Biol. Psychiatry* 1987; 22: 99-103.
16. Lávička V. Antipsychotika z pohledu internisty. *Psychiatrie pro praxi* 2000; 1: 96-102.
17. Lawrance KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 531-537.
18. Mechcatie E. Orap manufacturer warns of sudden deaths. *Clin. Psychiatry News* 1999; 27: 4.
19. Montaz L, Varache N, Harry P et al. Torsades de pointes during sultopride poisoning. *J. Toxicol. Clin. Exp.* 1992; 12: 481-486.
20. Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann. Pharmacother.* 1997; 31: 867-870.
21. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-1052.
22. Sharma ND, Rosman HS, Padhi DI, Tisdale JE. Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 238-240.
23. Springuel P. Drugs causing prolongation of QT interval and torsades de pointes. *Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter*, January 1998 (www.hc.sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/english/publicat/adrv8n1_e.html)
24. Su KP, Chen KP, Shen WW, Tsai SY. QTc prolongation associated with sulpiride and haloperidol use: a pilot crossover-design study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000; 10 (Suppl. 3): 311.
25. Tracqui A, Mutter-Schmidt C, Kintz P et al. Amisulpride poisoning: a report of two cases. *Hum. Exp. Toxicol.* 1995; 14: 294-298.
26. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354: 1625-1633.
27. Waterlow M. Antipsychotic QT-interval concerns: droperidol to be withdrawn, thioridazine to go second-line. www.emental-health.com.
28. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J. Psychiatry Neurosci.* 2000; 25: 54-60.
29. WHO. Sertindole (Serdolect) - suspended: cardiac arrhythmias and sudden cardiac deaths. Alert No. 78: Sertindole (Serdolect) 1998.
30. Woosley RL. Drugs that prolong the QT interval and/or induce torsades de pointes. www.torsades.org, www.georgetown.edu/departments/pharmacology/torsades.html.

NOVÉ KNIHY

Barevný atlas farmakologie

druhé přepracované a doplněné vydání

H. Lüllmann, K. Mohr, A. Zigler, D. Bieger

ISBN 80-7169-973-X, formát: 12 x 19 cm, pevná vazba, 392 str., 495 Kč, 666 Sk

Druhé české vydání je překladem přepracované a doplněné světově osvědčené učebnice plně využívané nejen v německy, ale nyní také v anglicky mluvících zemích. Kniha zahrnuje jak obecnou, tak speciální farmakologii zpracovanou v přehledných a názorných barevných schématech. Je hodnocena jako nejlepší přehledná učebnice pro studenty medicíny. Vysoce odbornými informacemi ve všech otázkách moderní farmakologie poslouží také lékařům všech oborů. Američtí univerzitní odborníci anglické vydání hodnotili slovy: „Nikdy jsme se ještě stoprocentně neshodli, co má být našim uznávaným textem pro výuku lékařské farmakologie. Nyní jsme jednohlasně rozhodli, že toto bude naše učebnice.“

Nemusíme Vám říkat, kolik existuje farmakologických učebnic.

Tento malý barevný atlas farmakologie skutečně vyhrává. Knize bylo uděleno v roce 1994 Čestné uznání Americké asociace autorů medicínské literatury AMWA (American Medical Writers Association).

Přeložila prof. MUDr. E. Mühlbachová, DrSc.

Objednávky: Grada publishing, tel. 02/2038 6511, 6512, fax 02/2038 6400, e-mail: obchod@gradapublishing.cz