

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Παράταση QTc σε νοσηλευόμενους ψυχιατρικής κλινικής Μελέτη επιπολασμού

ΣΚΟΠΟΣ Πολλά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε ψυχικά πάσχοντες παρουσιάζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό, όπως παράταση του QTc διαστήματος. Η παράταση του QTc και η διασπορά του αποτελούν δείκτες αρρυθμιολογικού δράσης φαρμάκων. Οι ασθενείς με παράταση του QTc πιθανόν να κινδυνεύουν από αιφνίδιο θάνατο. Ο επιπολασμός παράτασης του QTc σε νοσηλευόμενους σε ελληνικά ιδιωτικά ψυχιατρικά ιδρύματα δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Στη μελέτη επιπολασμού έλαβαν μέρος 46 άνδρες και 47 γυναίκες νοσηλευόμενοι στην κλινική «Ασκληπιείον ΑΕ». Η μέση ηλικία τους ήταν 57,8 ($\pm 15,2$) έτη. Πενήντα ασθενείς έπασχαν από ψυχωσική διαταραχή. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 3 ηλικιακές ομάδες: 20–39, 40–59 και ≥ 60 ετών. Στους ασθενείς πραγματοποιήθηκε ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος, προσδιορισμός του QTc με τις μεθόδους των Bazett και Fridericia και καταμετρήθηκε ο αριθμός των φαρμάκων που ελάμβαναν και δρούσαν επί του QTc. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Η μέση διάρκεια του QTc ήταν 398,16 ($\pm 31,99$) msec. Ο επιπολασμός παράτασης του QTc ήταν 3,23% (1,11–9,07%, CI 95%). Οι ασθενείς με παράταση ήταν άνδρες, με διάμεση ηλικία 54,7 (30,0–70,0) έτη. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη διάρκεια του QTc μεταξύ των φύλων, μεταξύ των ομάδων λήψης διαφορετικών αριθμών φαρμάκων, μεταξύ των ομάδων διαφορετικών παθήσεων και μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 20–39, 40–59 και ≥ 60 ετών. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Ο επιπολασμός παράτασης του QTc βρέθηκε μικρότερος από προηγούμενες μελέτες. Η μη ύπαρξη στατιστικής διαφοράς στη διάρκεια του QTc μεταξύ φύλων, ηλικιακών ομάδων και ομάδων λήψης διαφορετικού αριθμού φαρμάκων δεν αναιρεί τη σημασία της παράτασης και της παρακολούθησης του QTc στην κλινική πράξη.

Ο αυξημένος επιπολασμός των ψυχικών νόσων, η πληθώρα αντιψυχωσικών και αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, καθώς και η βελτίωση των φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών τους ιδιοτήτων, οδήγησαν τα τελευταία έτη στην εκτεταμένη χρήση τους. Εντούτοις, πολλά αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως μυοκαρδίτιδα, μυοκαρδιοπάθεια, αρτηριακή υπέρταση και διαταραχές του ρυθμού.¹ Από τις τελευταίες, η παράταση του διαστήματος QT, που ενδέχεται να σχετίζεται με πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (τύπου torsades de pointes), αποτελεί τη συχνότερη και σοβαρότερη.² Την προηγούμενη δεκαετία, η παράταση του QT αποτέλεσε το συχνότερο αίτιο απαγόρευσης ή περιορισμού φαρμακευτικών σκευασμάτων στις ΗΠΑ. Στην Ευρώπη και στην Αμερική αποσύρθηκαν εννέα σκευάσματα

(όπως η σισαπρίδη, η δρομπεριδόλη και η τερφεναδίνη). Στην Ελβετία έχουν ενοχοποιηθεί περισσότερα από εβδομήντα σκευάσματα για παράταση του QT διαστήματος.^{3–5} Οι πάσχοντες από ψυχικές παθήσεις, επιπρόσθετα, μπορεί να εκτεθούν στη δράση φυτικών σκευασμάτων και φαρμάκων, όπως αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη), αντιεμετικά (π.χ. δομπεριδόνη) και αντισταμινικά (π.χ. υδροξυζίνη), τα οποία προκαλούν παράταση του QT διαστήματος.⁶ Επιπλέον, είναι πιθανό να εμφανίσουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για επίκτητη παράταση του QT, όπως υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, υποθυρεοειδισμό, υποθερμία, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.^{2–5} Μελέτες τύπου ασθενών-μαρτύρων υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίων θανάτων ασθενών υπό αντιψυχωσική αγωγή.^{7–9}

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2009, 26(2):240–245
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2009, 26(2):240–245

Γ. Ναλμπαντίδης,¹
Π. Ρώσης,¹
Α. Δρυμωνίτης,²
Ι. Σαπαρδάνης,³
Α. Χατζηστεφάνου¹

¹Κλινική «Ασκληπιείον ΑΕ», Θεσσαλονίκη

²Α΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝ «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

³Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, ΓΝ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

QTc prolongation in psychiatric inpatients: A cross-sectional study

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αιφνίδιος θάνατος
Αντικαταθλιπτικά
Αντιψυχωσικά
Ηλεκτροκαρδιογράφημα
Πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία

Υποβλήθηκε 27.5.2008

Εγκρίθηκε 14.6.2008

Εντούτοις, οι μελέτες επιπολασμού της παράτασης του QT διαστήματος σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά φάρμακα είναι περιορισμένες. Σε μια μελέτη, το διορθωμένο QT (QTc) προσδιορίστηκε >456 msec στο 8% των ασθενών, ενώ υπολογίστηκε σε 15% σε όσους ελάμβαναν επιπλέον αντικαταθλιπτικά.⁸ Σε μια δεύτερη μελέτη, 23% των ασθενών υπό αντιψυχωσική αγωγή παρουσίασαν QTc >420 msec.¹⁰ Τέλος, σε μια τρίτη μελέτη το αντίστοιχο ποσοστό για QTc >453 msec ήταν 7%. Εντούτοις, στη μελέτη αυτή δεν αποσαφηνιζόταν ο τρόπος υπολογισμού του QTc.¹¹ Σε ό,τι αφορά στους νοσηλεύομενους σε ιδιωτικές ψυχιατρικές κλινικές στον ελλαδικό χώρο δεν υπάρχουν ανάλογες μελέτες επιπολασμού. Επιπλέον, δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς η σχέση ανάμεσα στη διάρκεια του QTc και στον αριθμό των φαρμάκων που μπορεί να την επηρεάζουν.

Για τους λόγους αυτούς, διεξήχθη μελέτη επιπολασμού της παράτασης του QTc διαστήματος σε νοσηλεύομενους ιδιωτικής ψυχιατρικής κλινικής και διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του αριθμού φαρμάκων για τα οποία υπάρχει βιβλιογραφική αναφορά παράτασης του QTc και της διάρκειας του QTc στους ίδιους ασθενείς. Δευτερευόντως, διερευνήθηκε η σχέση διάρκειας QTc και φύλου, πάθησης και ηλικίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 100 Έλληνες ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην κλινική «Ασκληπιείον ΑΕ» στο νομό Θεσσαλονίκης από το Φεβρουάριο έως το Μάιο του 2008. Η μελέτη εγκρίθηκε από τη διοίκηση της κλινικής.

Κριτήρια εισόδου αποτέλεσαν τα εξής: ηλικία ≥ 18 ετών, συναίνεση και συνεργασία για τη λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και αγωγή με αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά ή άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), για τα οποία υπάρχει βιβλιογραφική αναφορά παράτασης του QTc διαστήματος. Για κάθε ασθενή, έγινε ανασκόπηση του ιατρικού φακέλου (ιστορικό, ευρήματα από τη φυσική εξέταση, αριθμός και είδος φαρμάκων που ελάμβανε και εργαστηριακών ευρημάτων) και πραγματοποιήθηκε ΗΚΓ 12 απαγωγών, με ευαισθησία 10 mm/mV και ταχύτητα 25 mm/sec, σε ηλεκτροκαρδιογράφο τύπου Kenz ECG-106 (Suzuken Co, Ltd, Japan). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν 7 ασθενείς, επειδή πληρούσαν τουλάχιστον ένα κριτήριο αποκλεισμού (συγχυτικές μεταβλητές στη μέτρηση του QT διαστήματος): υποκαλιαίμια, υπομαγνησισμιά, υπασβεστιαίμια (εργαστηριακά τεκμηριωμένες ή υποψία αυτών με βάση τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα), υποθυρεοειδισμός, υποθερμία, συχνότητα καρδιακής λειτουργίας <60/min, σύνδρομο νοσοϋντος φλεβοκόμβου, κολποκοιλιακός αποκλεισμός τρίτου βαθμού, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος, νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, HIV-λοίμωξη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σύνδρομο παρατεταμένου QT και θεραπεία με αντιαρρυθμικά (δισοπυραμίδη,

αμιωδαρόνη, β-αποκλειστές, κινιδίνη, προκαϊναμίδη, ιμπουτιλίδη, δοφετιλίδη), δακτυλίτιδα, μακρολιδικά αντιβιοτικά, μοξιφλοξασίνη, γκρεπαφλοξασίνη, πενταμιδίνη, σουλφαμεθοξαζόλη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, τακρόλιμους, δομπεριδόνη, δρομπεριδόλη, σισαπρίδη, μεθαδόνη ή λήψη κοκαΐνης.

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στην απαγωγή II και aVL (ελαχιστοποίηση πιθανότητας υπερεκτίμησης του QT λόγω παρουσίας κύματος U).⁷⁻¹² Καταγράφηκαν το φύλο, η ηλικία, η συχνότητα καρδιακής λειτουργίας και το διάστημα QT (από την αρχή του συμπλέγματος QRS έως το τέλος του κύματος T, σημείο στο οποίο μεταπίπτει στην ισοηλεκτρική γραμμή) και το διορθωμένο διάστημα QT με βάση τη συχνότητα της καρδιακής λειτουργίας (QTc). Σε περίπτωση διαφορετικών αποτελεσμάτων από τις δύο απαγωγές αξιολογήθηκαν οι μετρήσεις από την aVL. Ο υπολογισμός του QTc πραγματοποιήθηκε με βάση το μαθηματικό τύπο του Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$, όπου $RR = 60 / \text{συχνότητα καρδιακής λειτουργίας}$) για τις περιπτώσεις με συχνότητα καρδιακής λειτουργίας 60–80 σφύξεων/min. Για τις περιπτώσεις με αριθμό σφύξεων >80/min χρησιμοποιήθηκε ο τύπος του Fridericia ($QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$), επειδή είναι περισσότερο ακριβής.⁷

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση το φύλο, την ηλικιακή ομάδα (20–39, 40–59 και ≥ 60 ετών), τον αριθμό των φαρμάκων με δράση επί του QT που ελάμβαναν και το είδος της ψυχικής πάθησης για το οποίο νοσηλεύτηκαν. Με βάση το τελευταίο αναγνωρίστηκαν έξι ομάδες: ασθενείς με ψυχωσική διαταραχή, με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, με διπολική διαταραχή, με ψυχική διαταραχή οφειλόμενη σε γενικά ιατρικά αίτια (οργανικό ψυχοσύνδρομο), με ψυχική διαταραχή προκαλούμενη από οινόπνευμα και, τέλος, με διανοητική υστέρηση και συνοδές ψυχικές διαταραχές. Διάρκεια του QTc >450 msec για τους άνδρες και >460 msec για τις γυναίκες θεωρήθηκε ως παράταση.¹³ Οι ασθενείς που αποκλείστηκαν από τη μελέτη αποτέλεσαν ξεχωριστή ομάδα, της οποίας τα χαρακτηριστικά μελετήθηκαν και συγκρίθηκαν με εκείνα της ομάδας των ασθενών που έλαβαν μέρος. Επιπλέον, μελετήθηκαν τα χαρακτηριστικά 11 ασθενών, οι οποίοι δεν ελάμβαναν φάρμακα δυνητικά δρώντα στη διάρκεια του QTc διαστήματος.

Οι ποιοτικές μεταβλητές περιγράφηκαν αριθμητικά ως ποσοστά και διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Οι ποσοτικές, κανονικά, κατανοημένες μεταβλητές περιγράφηκαν ως μέσος όρος (M) και τυπική απόκλιση (SD) ή 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI). Σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής χρησιμοποιήθηκε η διάμεση και η μέγιστη και η ελάχιστη τιμή. Ο έλεγχος κανονικότητας πραγματοποιήθηκε με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov. Ως μηδενική υπόθεση, σε περίπτωση σύγκρισης ομάδων, ορίστηκε η μη ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς στους μέσους όρους. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας για σφάλμα τύπου I τέθηκε $\alpha = 0,05$. Για τη σύγκριση κανονικά κατανοημένων ποσοτικών μεταβλητών δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο t, ενώ για τη σύγκριση >2 ομάδων ο έλεγχος ANOVA ως προς έναν παράγοντα. Σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής, η σύγκριση πραγματοποιήθηκε με τον U έλεγχο (Mann-Whitney) για δύο ομάδες ή τον έλεγχο H (Kruskal-Wallis) για >2 ομάδες. Η ισχύς της μελέτης για την ανίχνευση διαφοράς 20 msec, με τυπική απόκλιση κατανομής 35 msec, ήταν 77,8% για

δύο, 31,5% για τέσσερις και 17,2% για έξι ισάριθμες ομάδες. Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό WinSTAT (Version 2007.1, R. Fitch Software), VassarStats (<http://faculty.vassar.edu/lowry/VassarStats.html>) και Primer of Biostatistics (Statistical Software Program version 6.0, Stanton A. Glantz).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Στον πίνακα 2 συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών που αποκλείστηκαν. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται η σχετική

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών της μελέτης.

Μεταβλητή	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο
Φύλο (%)	46 (49,5%)	47 (50,5%)	93 (100%)
Ηλικία (M±SD) (έτη)	55,4±13,7	60,2±16,4	57,8±15,2
Πάθηση (%)			
Ψυχωσική διαταραχή	30 (32,3%)	20 (21,5%)	50 (53,8%)
Μείζων καταθλιπτική διαταραχή	2 (2,1%)	4 (4,4%)	6 (6,5%)
Διπολική διαταραχή	1 (1,1%)	7 (7,5%)	8 (8,6%)
Ψυχική διαταραχή προκαλούμενη από γενικά ιατρικά αίτια	4 (4,3%)	10 (10,8%)	14 (15,1%)
Ψυχική διαταραχή προκαλούμενη από οινόπνευμα	4 (4,3%)	0 (0,0%)	4 (4,3%)
Νοητική υστέρηση και συνοδές ψυχικές διαταραχές	5 (5,4%)	6 (6,4%)	11 (11,8%)
Διάρκεια QTc (M±SD) (msec)	398,74 ±30,60	397,6 ±33,67	398,16 ±31,99

M: Μέσος όρος, SD: Τυπική απόκλιση, msec: Χιλιοστά του δευτερολέπτου

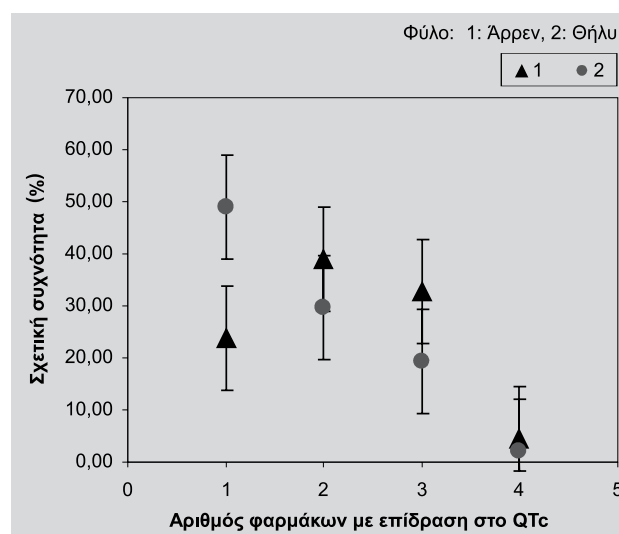
Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά αποκλεισθέντων από τη μελέτη ασθενών.

Μεταβλητή	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο
Φύλο (%)	3 (43%)	4 (57%)	7 (100%)
Ηλικία (M±SD) (έτη)	66,3±15,5	74,8±23,2	71,1±19,2
Αίτιο αποκλεισμού			
Αγωγή με β-αποκλειστές	2	0	2
Αγωγή με αμιωδαρόνη	0	1	1
Βραδυκαρδία (55 σφύξεις/min)	1	1	2
Συνδυασμός αιτιών	0	2	2
Διάρκεια QTc (M±SD) (msec)	453,0±57,6	426,3±69,6	437,7±61,1

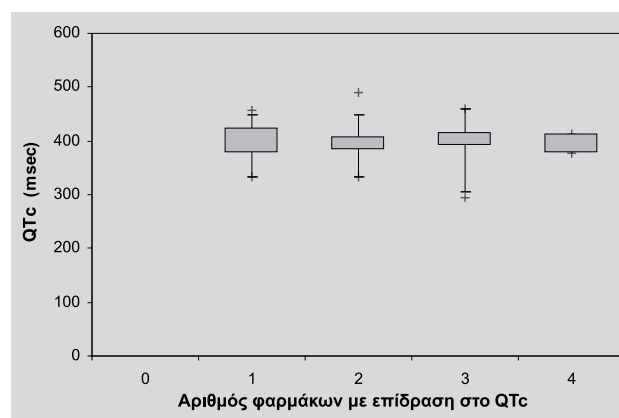
M: Μέσος όρος, SD: Τυπική απόκλιση, msec: Χιλιοστά του δευτερολέπτου

συχρότητα κατανομής του αριθμού των φαρμάκων στα δύο φύλα. Στην εικόνα 2 απεικονίζεται η διάρκεια του QTc βάσει του αριθμού των φαρμάκων με δράση στο QT που ελάμβανε κάθε ασθενής.

Από τους 93 ασθενείς που τελικά έλαβαν μέρος στη μελέτη, 3 άνδρες, με διάμεση ηλικία 54,7 (30–70) έτη, παρουσίασαν παράταση του διαστήματος QTc, με διάμεση διάρκειά του 461 (451–489) msec. Από αυτούς, οι δύο παρουσίασαν παράταση έως 11 msec και ελάμβαναν 3 φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο QTc. Ο ένας ελάμβανε δύο σκευάσματα και εμφάνισε παράταση 39 msec. Η διαφορά στη διάρκεια του QTc μεταξύ αυτών που



Εικόνα 1. Κατανομή συχνότητας αριθμού φαρμάκων με δράση στο QTc για κάθε φύλο. Οι κάθετες ράβδοι αντιστοιχούν στα διαστήματα εμπιστοσύνης 95%.



Εικόνα 2. Θηκόγραμμα κατανομής QTc με βάση τον αριθμό των φαρμάκων που το επηρεάζουν. Οι κάθετες ράβδοι αντιστοιχούν στο 5ο και 95ο εκατοστημόριο. Οι μέγιστες και οι ελάχιστες τιμές παριστάνονται με +. Δεν υπάρχει στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων όρων (P=0,485).

παρουσίασαν παράταση και των υπολοίπων 90 ασθενών ήταν στατιστικά σημαντική ($z=2,92$, $P=0,004$). Ο επιπολασμός παράτασης του QTc ήταν 3,23% (1,11–9,07%, CI 95%).

Μεταξύ των ανδρών και των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία [$t(91)=-1,53$, $P=0,130$] και τη διάρκεια του QTc [$t(91)=0,17$, $P=0,864$]. Το ποσοστό μεταβλητότητας της ηλικίας που ερμηνεύεται από το φύλο υπολογίστηκε σε 2,51% (eta squared). Το ποσοστό μεταβλητότητας της διάρκειας του QTc που ερμηνεύεται από το φύλο ήταν 0,03% (eta squared).

Οι ασθενείς ελάμβαναν κατά μέσο όρο δύο φάρμακα που δρούσαν επί του QTc. Συγκεκριμένα, 34 ελάμβαναν ένα φάρμακο, 32 δύο, 24 τρία και 3 τέσσερα φάρμακα. Η σύγκριση της διάρκειας του QTc μεταξύ των ομάδων ασθενών που ελάμβαναν διαφορετικό αριθμό φαρμάκων με δράση επί του διαστήματος QTc αποκάλυψε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά [$H(3)=2,45$, $P=0,485$]. Το ίδιο παρατηρήθηκε μεταξύ των ομάδων ασθενών με διαφορετική πάθηση για την οποία νοσηλεύτηκαν [$H(5)=6,35$, $P=0,274$]. Η διάρκεια του QTc μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 20–39 ($M=420,2$, $SD=36,4$), 40–59 ($M=393,3$, $SD=34,1$) και ≥ 60 ($M=398,3$, $SD=27,3$) ετών δεν διέφερε στατιστικώς σημαντικά [$F(2,90)=2,73$, $P=0,071$]. Το ποσοστό μεταβλητότητας της διάρκειας του QTc που ερμηνεύεται από ηλικιακή ομάδα υπολογίστηκε σε 5,72% (eta squared).

Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 93 συμμετεχόντων και των 7 αποκλεισθέντων ασθενών τόσο στη διάρκεια του QTc ($z=1,62$, $P=0,105$) όσο και στην ηλικία ($z=1,85$, $P=0,064$). Σε 11 επιπλέον ασθενείς (3 άνδρες και 8 γυναίκες), με διάμεση ηλικία 74 (62–82) έτη, που δεν ελάμβαναν φάρμακα με δράση στο QTc, παρατηρήθηκε διάμεση διάρκεια του QTc 408 (401–427) msec. Όταν οι ασθενείς αυτοί προστέθηκαν στην ομάδα των 93, που έλαβε μέρος στη μελέτη, εξακολουθούσε να μην υφίσταται στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια του QTc μεταξύ των ομάδων διαφορετικού αριθμού φαρμάκων [$H(4)=3,98$, $P=0,408$], μεταξύ των φύλων [$t(102)=-0,21$, $P=0,833$] και μεταξύ των ηλικιακών ομάδων [$F(2, 101)=1,65$, $P=0,196$]. Το ποσοστό μεταβλητότητας της διάρκειας του QTc που ερμηνεύεται από το φύλο ανήλθε σε 0,04% (eta squared), ενώ το ποσοστό μεταβλητότητας της διάρκειας του QTc που ερμηνεύεται από την ηλικιακή ομάδα ελαττώθηκε σε 3,17% (eta squared). Ο επιπολασμός παράτασης του QTc ελαττώθηκε σε 2,88% (0,98–8,13%, CI 95%). Τέλος, καταμετρήθηκαν 7 περιπτώσεις, όλες από το δείγμα των μετεχόντων στη μελέτη, με διάρκεια QTc <350 msec.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της μελέτης υπήρξε ο προσδιορισμός του επιπολασμού της παράτασης του διαστήματος QTc σε νοσηλευόμενους σε ιδιωτική ψυχιατρική κλινική που λαμβάνουν αγωγή με αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά ή κατασταλτικά του ΚΝΣ, τα οποία επιδρούν στη διάρκεια του QTc. Επιπλέον, στόχος υπήρξε η διερεύνηση πιθανής σχέσης μεταξύ της διάρκειας του QTc και του αριθμού των φαρμάκων που ενδέχεται να το επηρεάζουν. Ο επιπολασμός υπολογίστηκε σε 3,23% (1,11–9,07%, CI 95%) και ήταν μικρότερος από εκείνον που αναφέρεται σε προηγούμενες μελέτες.^{8,10,11} Το στοιχείο αυτό αποδόθηκε στους διαφορετικούς πληθυσμούς από τους οποίους προήλθαν τα δείγματα και στην παρακολούθηση που είχαν πολλοί από τους ασθενείς πριν από την εισαγωγή τους. Προηγούμενες μελέτες^{8,10} έχουν υποδείξει την ηλικία ως προσδιοριστικό παράγοντα διάρκειας του QTc, ενώ το θήλυ φύλο έχει θεωρηθεί ως παράγοντας κινδύνου για παράταση του QTc.² Τα στοιχεία αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν στο δείγμα του ελληνικού πληθυσμού της μελέτης. Οι ασθενείς που εμφάνισαν παράταση του QTc ήταν όλοι άρρενες. Η ηλικιακή ομάδα ερμηνεύει τη μεταβλητότητα διάρκειάς του μόλις σε ποσοστό 5,72%. Το είδος της ψυχικής νόσου και ο αριθμός των φαρμάκων επίσης δεν φάνηκαν να προσδιορίζουν τη διάρκεια του QTc.

Η μελέτη παρουσίασε σημαντικούς περιορισμούς. Η εξωτερική της εγκυρότητα περιορίστηκε από το γεγονός ότι μελετήθηκαν Έλληνες ασθενείς, ασφαλισμένοι σε συγκεκριμένα ταμεία, που είχαν ανάγκη νοσηλείας. Αν θεωρηθεί ως πληθυσμός αναφοράς το σύνολο των Ελλήνων νοσηλευόμενων σε ψυχιατρικά ιδρύματα, το δείγμα δεν μπορεί να θεωρηθεί τυχαίο, ανεξάρτητο και αντιπροσωπευτικό. Η ισχύς της μελέτης για τη σύγκριση περισσότερων των δύο ομάδων υπήρξε μικρή. Στην πραγματικότητα, για την ανίχνευση στατιστικά σημαντικής διαφοράς 20 msec σε 6 ομάδες ασθενών με διαφορετικές παθήσεις απαιτούνται 79 άτομα σε κάθε ομάδα για 80% ισχύ της μελέτης. Η εσωτερική εγκυρότητα περιορίστηκε από τη διακύμανση της διάρκειας του QTc κατά το 24ωρο. Η διακύμανση αυτή μπορεί να είναι 88 ± 14 msec για τους άνδρες και 102 ± 22 msec για τις γυναίκες,¹⁴ ενώ η διάρκεια του QTc επηρεάζεται επίσης από τον ύπνο, τη διατροφή και την άθληση. Πρέπει να σημειωθεί ότι εκτός από τους τύπους των Bazett και Fridericia έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλοι για την εκτίμηση της διάρκειας του QTc.¹⁵

Η παράταση του QTc αντιστοιχεί σε παράταση του δυναμικού δράσης των μυοκαρδιακών κυττάρων. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα προκαλούν παράταση, αναστέλλοντας το ρεύμα καλίου (I_{K1}) και παρατείνοντας την τρίτη φάση

του δυναμικού δράσης. Η συγκέντρωση του φαρμάκου που απαιτείται για την αναστολή κατά 50% της ταχείας εξόδου K^+ ποικίλλει (π.χ. 1 nmoL/L για την αλοπεριδόλη και 6 nmoL/L για την ολανζαπίνη).^{7,16} Επιπρόσθετα, αν χορηγηθεί φαρμακευτικό προϊόν που αναστέλλει τα ισοένζυμα 1 A2, 2 C9, 2 D6 και 3 A4 του κυτοχρώματος P-450, η αύξηση της συγκέντρωσης στον ορό του αντιψυχωσικού οδηγεί σε επιπλέον παράταση του QTc.¹⁷

Η παράταση του QTc διαστήματος χρησιμοποιείται ευρέως ως δείκτης της αρρυθμιογόνου ικανότητας ενός φαρμάκου, ωστόσο η κλινική της σημασία (ιδίως η σχέση της με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιων θανάτων) είναι ακόμα ασαφής.^{18,19} Δεδομένης της πολυπλοκότητας των φαινομένων και του τρόπου λειτουργίας των ιοντικών διαύλων, η πιθανότητα γραμμικής σχέσης μεταξύ της παράτασης του QTc και του κινδύνου αρρυθμίας είναι μικρή.¹⁹ Επιπλέον, φαίνεται ότι σε ορισμένες ομάδες ασθενών η διαφορά μέγιστου-ελάχιστου QT (διασπορά του QT) αποτελεί δείκτη ετερογενούς επαναπόλωσης και καλύτερο προγνωστικό παράγοντα αρρυθμίας από την παράταση του QTc.^{19–22} Η γενετική προδιάθεση (μεταλλάξεις ή πολυμορφισμοί σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες των ιοντικών διαύλων στο μυοκάρδιο ή σε γονίδια ενζύμων του μεταβολισμού των φαρμάκων) για παράταση του QT, που ενδεχομένως εμφανίζουν ορισμένοι ασθενείς, δεν αποτελεί μέχρι σήμερα ένδειξη για μαζικό γενετικό έλεγχο πριν από την έναρξη αντιψυχωσικής αγωγής.²³ Η θειοριδαζίνη, η αμιτριπτυλίνη και η σερτινδόλη αυξάνουν το QTc κατά 20 msec. Άτυπα αντιψυχωσικά, όπως η ζιπραζιδόνη, η ολανζαπίνη, η κουετιαπίνη, ενδέχεται να παρατείνουν το QTc κατά 2–3 msec. Η κλινική σημασία παράτασης του QTc κατά 5–15 msec είναι άγνωστη, πιθανόν ωστόσο να είναι αμελητέα.²⁴

Όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν αντιψυχωσικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και μεθαδόνη πρέπει να διερευνώνται για οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου παρατεταμένου QT ή αιφνίδιων θανάτων συγγενών σε νεαρή ηλικία και να υποβάλλονται σε έλεγχο ηλεκτρολυτών και ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο. Ο τελευταίος πρέπει να επαναλαμβάνεται σε περίπτωση αύξησης της δόσης, χορήγησης επιπλέον φαρμάκων που παρατείνουν το QT, σε ασθενείς με γνωστή καρδιακή νόσο και ηλικιωμένους. Εφόσον το QTc είναι ≥ 500 msec, επιβάλλεται διακοπή των φαρμάκων που επηρεάζουν την επαναπόλωση, αντικατάστασή τους και εκ νέου ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος. Σε περίπτωση που το QTc είναι ≥ 450 msec σε άνδρες ή 470 msec σε γυναίκες, η διασπορά QTc ≥ 100 msec ή η αύξηση QTc ≥ 60 msec σε σχέση με το αρχικό ΗΚΓ, απαιτείται επανεκτίμηση της σχέσης κόστος-όφελος για τα ύποπτα φάρμακα. Καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν υποκαλιαιμία (π.χ. θεραπεία με διουρητικά, έμετοι ή διαρροϊκή συνδρομή) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, γιατί επιτείνουν την επιμήκυνση του QT.^{7,16,25}

Η παρούσα μελέτη παρουσίασε τα δεδομένα νοσηλευόμενων σε μία από τις 37 ιδιωτικές ψυχιατρικές κλινικές που λειτουργούν σήμερα στην Ελλάδα. Ωστόσο, απαιτείται έρευνα σε μεγαλύτερο δείγμα, προερχόμενο από άλλα ψυχιατρικά ιδρύματα και σε ασθενείς εξωτερικών ιατρείων. Επιπλέον, είναι ανάγκη να μελετηθεί η επίδραση των φαρμάκων στο QTc σε ασθενείς με ψυχικές και καρδιαγγειακές παθήσεις. Τέλος, η διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών δράσης των φαρμάκων στην επαναπόλωση των μυοκαρδιακών κυττάρων θα συμβάλλει στην ορθολογική χρήση των φαρμάκων αυτών στην κλινική πράξη.

ABSTRACT

QTc prolongation in psychiatric inpatients: A cross-sectional study

G. NALMPANTIDIS,¹ P. ROSIS,¹ A. DRIMONITIS,² I. SAPARDANIS,³ A. HATZISTEFANOU¹

¹ "Asklepeion" Clinic, ² 1st Clinic of Internal Medicine, "AHEPA" University Hospital, ³ Respiratory Medicine University Clinic, "G. Papanikolaou" Hospital, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(2):240–245

OBJECTIVE Antipsychotic drugs (AD) are prescribed frequently and they often cause serious cardiovascular side effects, especially QTc prolongation. QTc prolongation and dispersion can predict drug induced arrhythmias and are associated with the risk of sudden cardiac death. The prevalence of QTc prolongation is poorly studied in Greek inpatients in private –for– profit psychiatric clinics. **METHOD** Psychiatric inpatients, 47 females and 46 males, were included in a cross-sectional study at the "Asklepeion" clinic, Thessaloniki. The mean age of participants was 57.8 (± 15.2) years and 50 of the patients were admitted for psychotic syndrome. The patients were studied in 3 age groups: 20–39, 40–59 and ≥ 60 years. Standard 12-lead electrocardiography (ECG) was performed for each patient. The QT interval was measured from the ECG and corrected for heart rate using the Bazett and Fridericia formula. The number and

category of drugs taken by each patient was recorded. **RESULTS** The mean QTc interval was 398.16 (± 31.99) msec. The prevalence of QTc prolongation was estimated at 3.23% (1.11–9.07%, CI 95%). Patients with prolonged QTc had a median age of 54.7 (range 30.0–70.0) years. No statistically significant differences in QTc duration were found between men and women, among different age groups, different disease groups or among groups of patients who took different numbers of drugs. **CONCLUSIONS** The prevalence of QTc prolongation in Greek psychiatric inpatients was lower than that found in previous studies. Despite the lack of statistically significant differences in QTc mean duration among the groups of inpatients, QTc measurement and prolongation remain useful clinical tools.

Key words: Antidepressants, Antipsychotic drugs, ECG, Sudden death, Torsades de pointes

Βιβλιογραφία

- POTTER WZ, HOLLISTER LE. Antipsychotic agents and lithium. In: Katzung BG (ed) *Basic and clinical pharmacology*. McGraw Hill, New York, 2001:478–499
- RODEN DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004, 350:1013–1022
- LASSER KE, ALLEN PD, WOOLHADLER SJ, HIMMELSTEIN DU, WOLFE SM, BOR DH ET AL. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medication. *JAMA* 2002, 287:2215–2220
- ABRIEL H, SCHLAPFER J, KELLER DI. Molecular and clinical determinants of the drug-induced long QT syndrome: An iatrogenic channelopathy. *Swiss Med Wkly* 2004, 134:685–694
- ΦΑΛΛΑΣ Μ, ΚΟΚΚΙΝΟΣ Α, ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ Ν, ΚΑΤΣΙΛΑΜΠΡΟΣ Ν. Το σύνδρομο του παρατεταμένου QT διαστήματος. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2007, 24:527–533
- ANONYMOUS. Arizona Center for Education and Research on Therapeutics. QT drug lists. Available at <http://www.qt-drugs.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm>. Accessed 26 April 2008
- STOLBERGER C, HUBER JO, FINSTERER J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005, 20:243–251
- REILLY JG, AYIS SA, FERRIER IN, JONES SJ, THOMAS SHL. QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000, 355:1048–1052
- STRAUS SM, BLEUMINK GS, DIELEMAN JP, VAN DER LEI J, JONGTGW, KINGMA JH ET AL. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004, 164:1293–1297
- WARNER JP, BARNER TR, HENRY JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996, 93:311–313
- CHONG SA, MYTHIL Y, LUM A, GOH HY, CHAN YH. Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2003, 18:647–649
- HOUGHTON AR, GRAY D. *Making sense of the ECG. A hands-on guide*. 2nd ed. Arnold, London, 2003:193–203
- MOSS AJ, ROBINSON J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1992, 85:1140–1144
- MOLNAR J, ZHANG F, WEISS J, EHLERT FA, ROSENTHAL JE. Diurnal pattern of QTc interval: How long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996, 27:76–83
- HARRIGAN EP, MICELI JJ, ANZIANO R, WATSKY E, REEVERS KR, CUTLER NR ET AL. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004, 24:62–69
- MANU P. Medical consultation in psychiatry. In: Goldman L, Ausiello D (eds) *Cecil Medicine*. 23rd ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008:2913–2914
- LIU BA, JUURLINK DN. Drugs and the QT interval—caveat doctor. *N Engl J Med* 2004, 351:1053–1056
- AL-KHATIB SM, ALLEN LAPOINTE NM, KRAMER JM, CALIFF RM. What clinicians should know about the QT interval? *JAMA* 2003, 289:2120–2127
- TAYLOR DM. Prolongation of QTc interval and antipsychotics (letter). *Am J Psychiatry* 2002, 159:6
- HIGHAM PD, CAMPBELL RW. QT dispersion. *Br Heart J* 1994, 71:508–510
- BARR CS, NAAS A, FREEMAN M, LANG CC, STRUTHERS AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994, 343:327–329
- BARBER JM. Risk of sudden death on high-dose antipsychotic medication: QTc dispersion (letter). *Br J Psychiatry* 1998, 173:86–87
- VOS MA, PAULLUCEN ADC. Genetic basis of drug-induced arrhythmias. *Ann Med* 2004, 36:1–7
- STAHL MS. *Ψυχοφαρμακολογία των αντιψυχωσικών*. Μετάφραση: Γαβράνογλου Μ. Ιατρικές εκδόσεις Βαγιονάκης, Αθήνα, 2008:86
- ZEREBWA W, LIN DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* 2003, 74:291–306

Corresponding author:

G.A. Nalmpantidis, 24 Fanariou street, GR-551 33 Kalamaria, Greece
e-mail: geonalba@yahoo.gr