

---

# PŮVODNÍ PRÁCE

---

## Atypická antipsychotika a prolongace QTc intervalu

---

Pálenský V., Příkryl R., Floriánová A.<sup>1</sup>, Weislamplová M.<sup>1</sup>, Kašpárek T., Synek O.,  
Češková E., Špinar J.<sup>1</sup>

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno,  
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.  
Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno,  
přednostka prof. MUDr. J. Špinar, CSc.<sup>1</sup>

---

### SOUHRN

Cílem práce bylo posouzení četnosti výskytu prodlouženého QTc intervalu v neselektované skupině pacientů užívajících atypická antipsychotika (AP) v monoterapii či v kombinaci.

Pacientům hospitalizovaným na uzavřených odděleních Psychiatrické kliniky LF MU a FN Brno v letech 2003–2005, léčeným těmito preparáty, byl pořízen 12svodový EKG záznam (50 mm/s, 20 mm/mV), byl měřen manuálně a korigován dle Bazetta. Intervaly 470 ms u žen a 450 ms u mužů byly považovány za hraniční, delší za patologické. Do konečné analýzy bylo zařazeno 351 pacientů, z toho 180 mužů a 171 žen. Dle diagnostických kritérií bylo 61,5 % pacientů léčeno pro schizofrenní onemocnění, 21,5 % pro afektivní poruchu, 17 % bylo v ostatních diagnostických kategoriích. Průměrný věk byl 42,5 let u žen a 36 let u mužů. Celkový průměrný věk byl 41,9 let. (sd 15,5). V celé skupině bylo zjištěno 7 prodloužených QTc, 6 bylo u žen, 1 u muže, 4 byly hraniční a 3 patologické. Ženy byly léčeny monoterapií, muž kombinací dvou preparátů. Nebylo pozorováno ani jedno prodloužení QTc nad 500 ms, které je spojeno s vysokým rizikem proarytmií.

Tyto výsledky by mohly být přičteny trendu snižování terapeutických dávek a širšímu povědomí o polékové prodloužení QTc.

**Klíčová slova:** schizofrenie, atypická antipsychotika, vedlejší účinky, QTc, EKG.

### SUMMARY

**Pálenský V., Příkryl R., Floriánová A., Weislamplová M., Kašpárek T., Synek O., Češková E., Špinar J.: Atypical Antipsychotics and Prolongation of QTc Interval**

The aim of our study was to monitor the occurrence of QT interval prolongation in a non selected population of psychiatric patients treated with atypical antipsychotics in monotherapy and combined therapy. In consecutive patients hospitalized at psychotic wards at the Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Masaryk University and Faculty Hospital Brno treated with these drugs a 12-lead ECG was recorded (50 mm/s, 20 mm/mV), QT intervals were measured manually, corrected according to Bazett. QTc intervals of 470 ms (females) and 450 ms (males) were considered borderline, longer QTc intervals were considered pathologic. ECGs were recorded in 351 patients, 180 males, 171 females. These were hospitalised with the diagnosis of schizophrenia (61.5%), bipolar disorder (21.5%) and other (17%). Abnormal QTc values were observed in 7 patients, 6 females and 1 male, 4 were borderline and 3 pathologic. Females were treated by monotherapy, males by combined therapy. Values associated with high risk of arrhythmias (over 500 ms) were not observed. This might be related to the general trend to use lower doses and increasing awareness about the drug-induced long QT syndrome.

**Key words:** schizophrenia, atypical antipsychotics, side effects, QTc, ECG.

*Čes. a slov. Psychiat., 103, 2007, No. 7, pp. 325–328.*

---

### ÚVOD

Mnohá léčiva, včetně psychotropních léků, mají schopnost prodlužovat repolarizační fázi akčního potenciálu srdečních myocytů [27], (tab. 1). To se

odrazí v prodlouženém QT intervalu na povrchovém EKG záznamu. Prodloužení repolarizační fáze vytváří podmínky pro vznik arytmií. Nejčastěji jde o polymorfni komorovou arytmiu torsade de pointes (TdP), jež může být příčinou náhlé smrti [12, 18]. Četnost výskytu tohoto jevu zůstává

prozatím nejasná. U psychiatrických pacientů je obecně vyšší riziko náhlé smrti. Ta může být částečně připisována polékovým TdP [13, 20]. Naším cílem bylo posoudit četnost výskytu prodlouženého QTc intervalu v neselektované populaci psychiatrických pacientů užívajících atypická AP v monoterapii či v kombinaci. Dosavadní studie uvádí prodloužení QTc nad 450 ms nejméně v 8 % případů [23, 21], mezi léčivými však tvoří velkou část klasická antipsychotika, včetně thioridazinu, u kterého byl prokázán výrazný proarytmogenní účinek.

## METODIKA

### A) Zkoumaný soubor

Zkoumaný soubor byl získán z pacientů hospitalizovaných na uzavřených odděleních Psychiatrické kliniky LF MU a FN Brno v roce 2003-2005, kteří užívali atypická AP v monoterapii či v kombinaci s jiným psychotropním lékem, který je spojován s rizikem prolongace QTc. Do konečné analýzy bylo zařazeno 351 pacientů, z toho 180 mužů a 171 žen. Celkem 301 pacientů užívalo monoterapii, 50 pacientů kombinaci. Pacienti užívali 8 druhů antipsychotik (tab. 3). Dle diagnostických kritérií bylo 61,5 % pacientů léčeno pro schizofrenní onemocnění, 21,5 % pro afektivní poruchu, 17 % bylo v ostatních diagnostických kategoriích. Z přidružených diagnóz byla zastoupena v 10 % arteriální hypertenze, v 5,5 % diabetes mellitus, v 3,5 % ischemická choroba srdeční a ve 2,5 % hypokalémie. Jiné komorbidity nebyly sledovány. Ze skupiny byli vyloučeni pacienti s fibrilací síní, poruchou nitrokomorového vedení a kardiostimulátorem.

V celé skupině bylo zjištěno 7 prodloužených QTc, 6 bylo u žen, 1 u muže, 4 byly hraniční a 3 patologické. Ženy byly léčeny monoterapií, muž kombinací dvou preparátů. U žádného z těchto pacientů nebyla zaznamenána hypokalémie. Nebylo pozorováno ani jedno prodloužení nad 500 ms, které je spojeno s vysokým rizikem proarytmií.

### B) EKG a měření QT intervalu

EKG záznam byl pořizován na papír, rychlost 50 mm/s a voltáž 20 mm/mV. Byl vyhodnocován 2 zkušenými kardiology, kteří nebyli informováni o léčbě. QT interval byl měřen manuálně a korigo-

ván dle Bazetta ( $QTc = QT/RR^{1/2}$ ). QTc intervaly 470 ms u žen a 450 ms u mužů, byly považovány za hraniční, delší za patologické.

## DISKUSE

Pacienti v naší studii byli léčeni psychofarmaky, z nichž většina je považována za léky prodlužující QTc interval [5, 23, 27]. Prodloužený QTc interval je považován za jasný marker rizika vzniku TdP [25]. Čtrnáct procent pacientů užívalo kombinovanou terapii, která spolu s přidruženými onemocněními představuje rizikové faktory prolongace QTc (tab. 2). Přesto byl výskyt abnormálního QTc intervalu nízký, a to jen u 2 % z celého souboru (tab. 4), což představuje nižší četnost oproti dosud publikovaným poznatkům. Nebyl zaznamenán žádný prodloužený QTc interval delší než 500 ms. Nezaznamenali jsme TdP, což je v souladu s dosavadními poznatky, neboť dosud nebyl popsán případ TdP s přesvědčivým vztahem k užívání atypických AP. Převážně jde o neoficiální kazuistiky a hlášení případů regulačním orgánům či farmaceutickým firmám [5]. Vyšší riziko prodloužení QTc je dle literatury spojeno s vyšším dávkováním AP [20, 21]. Toto si nemůže dovolit komentovat, neboť máme k dispozici jen jedno EKG, získané při užívání AP. Měření EKG před nasazením AP nebylo prováděno.

Z atypických antipsychotik bylo v literatuře dosud nejvíce pozornosti věnováno sertindolu a ziprasidonu. Byly zaznamenány případy náhlých úmrtí u pacientů užívajících sertindol, z nichž některé byly dávány do souvislosti s prolongací QTc intervalu a TdP, následnými nezávislými šetřeními však nebyla prokázána příčinná souvislost užívání sertindolu s těmito úmrtími [3, 8, 10]. Sertindol nebyl v době sledování na našem trhu dostupný. Znovu zaveden byl až v r. 2006. Efekt na prodloužení QTc je dále popsán u ziprasidonu [22]. Přímý vliv na prolongaci QTc byl porovnán s účinkem risperidonu (12 ms při max. denní dávce 16 mg na den), olanzapinu (7 ms při max. dávce 20 mg na den), quetiapinu (15 ms při max. dávce 750 mg na den), thioridazinu (36 ms při max. dávce 300 mg na den) a haloperidolu (5 ms při max. dávce 15 mg na den) ve studii Food and Drug Administration

Tab. 1. Léky prodlužující QT interval (podle [www.torsade.org](http://www.torsade.org)).

Antiarytmika	ajmalin, amiodaron, bretylium, dofetilid, disopyramid, ibutilid, prokainamid, propafenon, chinidin, sotalol...
Antibiotika, chemoterapeutika, antimykotika	amantadin, clarythromycin, chloroquin, cotrimoxazol, erythromycin, flukonazol, halofantrin, itrakonazol, ketokonazol, pentamidin, chinin, spiramycin, sparfloxacin...
Antihistaminika	astemizol, loratadin, terfenadin...
Psychofarmaka	amitryptilin, clomipramin, <i>clozapin</i> , chlorpromazin, citalopram, desipramin, fluphenazin, haloperidol, imipramin, lithium, maprotilin, nortryptilin, <i>quietapin</i> , <i>risperidon</i> , <i>sertindol</i> , <i>sulpirid</i> , <i>ziprasidon</i> ...
Různé	indapamid, ketanserín, probucol, sildenafil, vasopresin...

**Tab. 2.** Rizikové faktory pro prodloužení QTc intervalu (podle Vieweg 2001 [26]).

**Tab. 3.** Zastoupení antipsychotik v souboru.

Antipsychotikum (rozměří denních dávek)	Počet pacientů	Zastoupení v %
risperidon (2-8 mg)	98	28
olanzapin (5-20 mg)	91	26
quetiapin (200-800 mg)	55	16
amisulprid (200-800 mg)	55	16
klozapin (100-500 mg)	17	5
zotepin (125-300 mg)	14	3
ziprasidon (80-160 mg)	11	3
sulpirid (50-600 mg)	10	3

**Tab. 4.** Charakteristika pacientů, u nichž byl zjištěn prodloužený QTc interval (n=7).

Charakteristika pacientů s hraničním QTc intervalem (u mužů =450ms, u žen=470ms)					
pacinet	pohlaví	věk	přidružené diagnózy	QTc ms dle Bazetta	antipsychotika, denní dávka
1	žena	50	sine	470	sulpirid 600 mg/D
2	žena	47	sine	470	amisulprid 600mg/D
3	žena	59	sine	470	quetiapin 600mg/D
4	žena	54	hypertenze	470	olanzapin 20mg/D
Charakteristika pacientů s patologickým QTc intervalem (u mužů >450ms, u žen >470ms)					
patient	pohlaví	věk	přidružené diagnózy	Qtc ms dle Bazetta	antipsychotika, denní dávka
5	žena	23	sine	490	olanzapin 20mg/D
6	žena	41	sine	480	amisulprid 400mg/D
7	muž	27	sine	460	risperidon 4mg/D + levopromazin 50mg/D

(FDA) [7]. Ze sledovaných atypických AP prodloužoval ziprasidon QTc interval nejvíce (20 ms při max. dávce 160 mg na den). U žádného z pacientů v rámci studie však nebyla zjištěna hodnota QTc intervalu přesahující 500 ms. Při sledování v klinickém programu bylo QTc delší než 500 ms zaznamenáno v 0,06 % [7].

Ve srovnání se sertindolem a ziprasidonom mají ostatní atypická AP podstatně menší vliv na QTc interval. U risperidonu byl prokázán minimální vliv na prolongaci QTc v terapeutických dávkách [7, 22, 28], stejně jako při předávkování [16]. U klozapinu je pozorováno QTc prodloužení jen vzácně [14], existuje však studie popisující náhlá úmrtí v 0,71 % při léčbě klozapinem, což je 2,5 častěji než u jiných psychofarmak [17]. Monografie o zotepinu uvádí mírný vliv na prodloužení QTc, což ale pravděpodobně nepředstavuje významný proarytmogenní efekt [19]. U olanzapinu je popisován minimální vliv na QTc, výskyt QTc nad 450 ms

při léčbě olanzapinem je přibližně shodný s incidencí před jeho nasazením [6, 22]. U quetiapinu je popisováno prodloužení QTc do 8 msec, hodnoty nad 500 ms nebyly zaznamenány [2, 22]. Jsou popsány ojedinělé případy prodloužení QTc nad 500 ms, quetiapin zde byl však užíván v kombinaci s jinými léky s proarytmogenním potenciálem [4, 9]. U amisulpridu a sulpiridu je popisována možnost prodloužení QTc a eventuální vliv na vyvolání TdP při intoxikacích [11, 15, 24]. Jsou ale také k dispozici data, která vypovídají o zkrácení QTc v průměru o 5,9 ms při užívání 400 mg amisulpridu pro die oproti QTc před léčbou [1].

Jsme si vědomi několika limitací naší studie. Vzhledem ke struktuře souboru, kdy se jednalo zpravidla o dlouhodobě léčené pacienty se závažným typem onemocnění, považovali jsme za neetické vysazení léků, a tak nebylo možné pořídit farmakologicky neovlivněný EKG záznam. Tudiž nemůžeme posoudit dynamiku změn QTc při léčbě.

Do jisté míry limitující je i velikost souboru, na druhé straně se jedná o vlastní zkušenost získanou v běžném chodu terapeuticko diagnostického zařízení.

## ZÁVĚR

Z naší studie vyplývá, že četnost prolongace QTc intervalu v našem vzorku neselektované skupiny psychiatrických pacientů léčených atypickými antipsychotiky je nízká, a to i přesto, že většina pacientů patří s ohledem na dosud publikované výsledky do skupiny se zvýšeným rizikem prodloužení QTc (tab. 2). Protože srdeční arytmie představuje komplikaci potenciálně fatální, nelze ji podceňovat. Nízký výskyt prodlouženého QTc předznamenává menší riziko výskytu TdP, ale neměl by vést k jeho vytěsnění z povědomí lékařů. Lze si totiž představit modelový příklad, kdy pacient užívající atypické AP, u něhož je prokázán efekt prolongace QTc intervalu, kterému bude jiným lékařem (který nebude informován o užívání AP a možnosti kumulace prolongačního potenciálu léčiv na QTc interval) předepsán např. erythromycin. V důsledku užívání erythromycinu dojde k průjmu a následné hypokalémii, čímž bude dosaženo tří rizikových faktorů prolongace QTc a může dojít k srdeční arytmii. Atypická AP sama o sobě nepředstavují hrozbu TdP a náhlého úmrtí. Cílem našeho článku není vyvolání bouřlivé diskuse, chceme jen tuto problematiku oživit a připomenout.

## LITERATURA

1. **Angelink, M. W., Majewski, T., Wurthmann, C. et al.:** Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole and clozapine. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 21, 2001, pp. 8-13.
2. **Arvanitis, L. A., Miller, B. G.:** The seroquel trial 13 study group: Multiple fixed doses of „seroquel“ (quetiapine) in patients with exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol. Psychiatry*, 42, 1997, pp. 233-246.
3. **Barnett, A. A.:** Safety concerns over antipsychotics drug, sertindole (serdolect). *Lancet*, 384, 1996, p. 256.
4. **Beelen, A. P., Yeo, K. T. J., Lewis, L. D.:** Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum. Exp. Toxicol*, 20, 2001, pp. 215-219.
5. **Camm, A. J., Malik, M., Yap, Y. G.:** Risk of QT prolongation and torsade de pointes with psychotropic drugs. In Camm, A. J., Malik, M., Yap, Y. G., editors. *Acquired long QT syndrom*. Oxford: Blackwell futura 2004, pp. 102-120.
6. **Czekalla, J., Basley, C. M., Dellva, M. A. et al.:** Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J. Clin. Psychiatry*, 62, 2001, pp. 191-198.
7. FDA Psychopharmacological Drugs Advisory Committee: Briefing Document for Zeldox (Ziprasidone Hcl). New York: Pfizer Inc, 19 July 2000. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/oo/backgrd/361961a.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/oo/backgrd/361961a.pdf)
8. Food and Drug Administration, Psychopharmacological Drugs Advisory Committee.: Sertindole NDA 20-664. Rockville, 1996.
9. **Furst, B. A., Champion, K. M., Pierre, J. M. et al.:** Possible association of QTc interval prolongation with co-administration of quetiapine and lovastatin. *Biol. Psychiatry*, 51, 2002, pp. 264-265.
10. **Hale, A. S.:** A review of the safety and tolerability of sertindole. *Int Clin Psychopharmacol*, 13, 1998, 3, pp. 65-70.
11. **Harry, P.:** Accute poisoning by new psychotropic drugs. *Rev. Prat.*, 47, 1997, 7, pp. 731-735.
12. **Haverkamp, W., Breithardt, G., Camm, A. J. et al.:** The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Cadiovasc Res*, 47, 2000, pp. 219-233
13. **Hennessy, S., Bilker, W. B., Knauss, J. S. et al.:** Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotics drugs: cohort study using administrative data. *BMJ*, 325, 2002, pp. 1070-1074.
14. **Kang, U. G., Kwon, J. S., Ahn, Y. M. et al.:** Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J. Clin. Psychiatry*, 61, 2000, pp. 441-446.
15. **Lande, G., Drouin E., Gauthier, C., Chevalier, J. C., Godin, J. F., Chiffolleau, A., Le Marec, H.:** Arrhythmogenic effects of sultopride chloralhydrate: clinical and cellular electrophysiological correlation. *Ann Fr Anesth Reanim*, 11, 1992, 6, pp. 629-635.
16. **Lo Vecchio, F., Hamilton, R. J., Hoffman, R. J.:** Risperidone overdose. *Am. J. Emerg. Med.*, 14, 2000, pp. 95-96.
17. **Modai, J., Hirschmann, S., Rava, A. et al.:** Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J. Clin. Psychopharmacol*, 20, 2000, pp. 325-327.
18. **Novotný, T.:** Proarytmické účinky nekardiálních léků na podkladě prodloužení intervalu QT. *Kardiol. Prax*, 2, 2004, s. 119-122.
19. Product Monograph for Zoleptil (zotepine). Knoll AG, Germany, 1997, s. 37.
20. **Ray, W. A., Meredith, S., Thapa, P. B., Meador, K. G., Hall, K., Murray, K. T.:** Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Archives of General Psychiatry*, 58, 2001, s. 1161-1167.
21. **Reilly, J. G., Ayis, S. A., Ferrier, I. N., Jones, S. J., Thomas, S. H.:** QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*, 355, 2000, pp. 1048-1052.
22. **Shen, W. W.:** The metabolism of atypical antipsychotic drugs: an update. *Ann. Clin. Psychiatry*, 11, 1999, pp 145-158.
23. **Taylor, D. M.:** Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psych. Scand.*, 107, 2003, pp. 85-89.
24. **Tracqui, A., Mutter-Schmidt, C., Kintz, P., Berton, C., Mangin, P.:** Amisulpride poisoning a report of two cases. *Hum. Exp. Toxicol*, 14, 1995, 3, pp. 194-298.
25. **Victor, W., Vieweg, R.:** New generation antipsychotic drugs and QTc interval prolongation. Primary care companion. *J. Clin. Psychiatry*, 5, 2003, pp. 205-215.
26. **Vieweg, W. V. R.:** Strategies to prevent fatal arrhythmias in patients taking antipsychotics. *Current Psychiatry*, 1, 2002, pp. 10-21.
27. [www.torsades.org](http://www.torsades.org)
28. **Yerrabolu, M., Prabhudesai, S., Tawam, M. et al.:** Effect of risperidone on QT interval and QT dispersion in the elderly. *Heart Dis*, 2, 2000, pp. 10-12.

MUDr. Vítězslav Pálenský  
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: palenskyv.@fnbrno.cz