

VAISTŲ NUO PSICHOZĖS SUKELTAS QT INTERVALO ILGĖJIMAS

Vidmantas Grigas, Natalija Fedatenkova

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: QT tarpo pailgėjimas, antipsichoziniai vaistai, psichotropiniai vaistai, *torsades de pointes*.

Santrauka

Tyrimo tikslas. Apžvelgti ir apibendrinti įrodymais grįstos medicinos duomenis apie antipsichozinių preparatų sukeltą QT intervalo elektrokardiogramoje ilgėjimą ir galimas širdies ritmo sutrikimų išraiškas. Apžvelgti antipsichozinių preparatų poveikio širdies ritmui mechanizmą, įvertinti kardiovaskulinių baigčių riziką, vartojant skirtingus tipinius bei atipinius antipsichozinius vaistus ir pateikti klinikinės medikamentų skyrimo ir paciento kardiovaskulinės rizikos įvertinimo rekomendacijas.

Metodika. Atlikta teminių mokslinių straipsnių paieška Pubmed, SpringerLink duomenų bazėse, naudojant reikšminius žodžius: QT tarpo pailgėjimas, antipsichoziniai vaistai, psichotropiniai vaistai, *torsades de pointes*. Iš daugiau nei 200 mokslinių publikacijų, atrinkti 25 straipsniai.

Rezultatai. Įvardinta antipsichozinių medikamentų sukeltamų širdies ritmo sutrikimų problematika. Apžvelgti QT tarpo pailgėjimo rizikos veiksniai, galintys padidinti vartojamų antipsichozinių preparatų sukeltamų širdies ritmo sutrikimų riziką ir kardiovaskulinių įvykių riziką didinantys medikamentų veikimo mechanizmas. Apžvelgti literatūroje aprašomi tyrimai. Pateiktos QT tarpo pailgėjimo rizikos įvertinimo ir gydymo antipsichoziniais preparatais, esant QT tarpo pailgėjimui, klinikinės rekomendacijos.

Išvados. Visi psichiatriniais sutrikimams gydyti vartojami antipsichoziniai vaistai ilgina QT intervalą ir didina skilvelinės aritmijos ir staigios širdies mirties riziką iki 1,53 karto. Skirtingų klasių ir grupių antipsichotikai nevienodai veikia širdies elektrinį laidumą. Elektrokardiogramoje stebimas pailgėjęs QT intervalas (> 450 milisekundžių vyrams ir > 470 milisekundžių moterims) yra susijęs su *torsades de pointes* aritmijos ir skilvelių virpėjimo rizika. Tyrimų duomenimis, tipinio antipsichozinio vaisto haloperidolio didesnis ar mažesnis poveikis QT intervalo pailgėjimui išlieka kontroversiš-

kas. Atipiniai antipsichoziniai preparatai iloperidonas ir ziprazidonas kelia didžiausią QT intervalo pailgėjimo riziką. Atipinio antipsichotiko ziprazidono vartojimas mažiausiai rizikingas pailginti QT intervalą pacientams, neturintiems kitų širdies laidumą veikiančių rizikos veiksnių. Atipinis antipsichotikas kvetiapienas yra susijęs su QT intervalo pailgėjimu ir padidėjusia *torsades de pointes* rizika tiems pacientams, kurie turėjo bent vieną QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksnių. Atipiniai antipsichotikai olanzapinas, risperidonas ir klopazinas taip pat pasižymi QT intervalą ilginančiu poveikiu. Atsižvelgiant į ilgėjančio QT intervalo pokyčius ir trukmę, tikslinga kartoti elektrokardiogramą, koreguoti gydymą, o stebint QTc >440 ms vyrui arba >470 ms moteriai, tikslinga gydytojo kardiologo konsultacija ir bendras kardiovaskulinės sistemos ištyrimas.

Įvadas

Gerai žinoma, kad pacientų, sergančių šizofrenija ir kitomis sunkiai gydomomis psichikos ligomis, gyvenimo trukmė iki 20 metų trumpesnė, lyginant su bendrąja populiacija. Dažniausia šių pacientų natūralios mirties priežastis yra kardiovaskulinės ligos [1]. Įvairaus spektro psichiatriniais sutrikimams gydyti vartojami psichotropiniai vaistai gali sukelti daugybę širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų, viena iš jų yra QT intervalo pailgėjimas [2]. QT intervalas elektrokardiogramoje yra apibrėžiamas kaip laikas tarp QRS komplekso atsiradimo ir T bangos poslinkio pradžios, reiškiantis skilvelių depoliarizaciją ir repoliarizaciją, kitaip tariant, laiką tarp širdies raumens susitraukimo ir atsipalaidavimo [3]. Sveikų suaugusių vyrų ir moterų QT intervalas paprastai yra atitinkamai <430 ms ir <450 ms. Pailgėjęs QT intervalas (> 450 ms vyrams ir > 470 ms moterims) susijęs su padidėjusia skilvelinių aritmijų, įskaitant ir potencialiai mirtiną *torsades de pointes* aritmijos išsivystymo riziką [4]. *Torsades de pointes* yra reta, polimorfinė skilvelių aritmija, pasireiškianti greitais širdies susitraukimo dažnio protrūkiais ir sukelti galvos svaigimo, širdies plakimo, sinkopės ir traukulių simptomus, kuri kartais gali peraugti į skilvelių virpėjimą ir sukelti staigią širdies mirtį [5]. EKG

stebimai *torsades de pointes* elektrokardiografinėi bangų formai būdingi greitai, netaisyklingi QRS kompleksai, kurie sukasi aplink izoelektrinę bazinę liniją [6]. Nemaža dalis vyresniems pacientams skiriamų medikamentų, tokių kaip antidepresantai, antipsichotikai, širdies ritmą veikiantys kardiologiniai preparatai, gali tiesiogiai ar netiesiogiai pailginti QT intervalą [7]. QT intervalą dar gali paveikti ir daugelis klinikinė būklių, pvz., skydliaukės ligos, širdies ir kraujagyslių sistemos ligos (pvz., arterinė hipertenzija, prieširdžių virpėjimas, bradikardija ir širdies laidumo ligos, struktūrinė širdies liga, širdies nepakankamumas ir išeminė kardiomiopatija), hipokalemija, hipokalcemija, hipochloremija ir hipomagnezemija, neurologiniai ir medžiagų apykaitos sutrikimai, inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas [8]. Svarbu, kad sveikatos priežiūros sektoriuje dirbantys specialistai atpažintų didelės rizikos pacientus ir gydymą QT tarpą ilginančiais medikamentais skirtų atsargiai [5].

Tyrimo tikslas – apžvelgti ir apibendrinti įrodymais grįstos medicinos duomenis apie antipsichozinių preparatų sukeltą QT intervalo elektrokardiogramoje ilgėjimą ir galimas širdies ritmo sutrikimų išraiškas. Apžvelgti antipsichozinių preparatų poveikio širdies ritmui mechanizmą, įvertinti kardiovaskulinių baigčių riziką, vartojant skirtingus tipinius bei atipinius antipsichozinius vaistus ir pateikti klinikinės medikamentų skyrimo ir paciento kardiovaskulinės rizikos įvertinimo rekomendacijas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga ir analizė. Mokslinių straipsnių paieška atlikta Pubmed, Springer-Link duomenų bazėse, naudojant reikšminius žodžius: QT tarpo pailgėjimas, antipsichoziniai vaistai, psichotropiniai vaistai, *torsades de pointes*. Iš daugiau nei 200 mokslinių publikacijų, atrinkti ir išanalizuoti 25 viso teksto straipsniai, atitinkę tyrimo tikslą.

Tyrimo rezultatai

Rizikos veiksniai. Paciento QT tarpo pailgėjimo rizika priklauso ne tik nuo vartojamų medikamentų, bet ir nuo individualių bei aplinkos veiksnių [9]:

- amžius > 65 m.;
- moteriškoji lytis (ilgesnis QTc intervalas nei vyrų);
- miokardo hipertrofija (dėl arterinės hipertenzijos);
- įgimtas QT sindromas;
- bradikardija;
- elektrolitų disbalansas (hipokalemija, hipomagnezemija);
- didelė antipsichozinio vaisto koncentracija plazmoje dėl perdozavimo, intoksikacijos ar vaisto metabolizmo slopinimo dėl vaistų sąveikos ir (arba) sumažėju-

sio vaisto šalinimo dėl inkstų ar kepenų nepakankamumo.

QT mechanizmas. Manoma, jog antipsichozinių vaistų poveikis QT intervalui susijęs su jų poveikiu miokardo ląstelių kalio kanalams [2]. Dėl vaisto poveikio ląsteliniai kalio kanalai išlieka atviri ilgesnį laiką, skilvelių repoliarizacija ir atitinkamai QT intervalas pailgėja. QT intervalo pailgėjimas gali turėti mirtinų pasekmių. Tai daugiausia susiję su staigios širdies mirties rizika, kurią sukelia tokios aritmijos kaip *torsades de pointes*. Manoma, kad su šia aritmija susijęs mirtingumas yra apie 10 procentų [10]. Tyrimų duomenys parodė, kad iki 90 proc. pacientų, kuriems pasireiškė *torsades de pointes* aritmija, vartojo antipsichozinius vaistus [11]. QT pailgėjimas didina *torsades de pointes* ir staigios širdies mirties riziką, ypač kai QTc intervalas yra > 500 ms, kardiovaskulinių įvykių rizika yra didžiausia [12].

Tyrimai. Daugelyje tyrimų nustatyta, kad tipiniai vaistai nuo psichozės sukelia didesnę QT pailgėjimo riziką, lyginant su netipiniais antipsichoziniais vaistais. G. Carra ir kolegų atliktame tyrime buvo įvertinti 2009 pacientai, gydomi nuo psichikos ligų, neturintys EKG stebimų patologinių pokyčių. Pacientams, kurių gydymui buvo skiriami tipiniai antipsichoziniai vaistai, buvo stebėtas ilgesnės trukmės QTc intervalas elektrokardiogramoje nei tiems, kuriems vaistai nuo psichozės nebuvo skirti. Šio tyrimo metu nustatyta, jog atipiniai vaistai nuo psichozės nebuvo susiję su QT intervalo pailgėjimu elektrokardiogramoje [13]. N. Miura ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, jog į greitosios pagalbos skyrių patekusių, tipinių, fenotiazinų klasės antipsichotikų perdozavusių pacientų nustatytos terapinės ir toksinės medikamento koncentracijos kraujyje buvo susijusios su QT pailgėjimu, tuo tarpu perdozavusių atipinių antipsichozinių medikamentų, EKG pokyčių nestebėta [14]. Vertinant antipsichotikų poveikį skilvelių aritmijoms, *torsades de pointes* ar staigiai širdies mirčiai išsivystyti, tipinių ir netipinių vaistų nuo psichozės skirtumai nėra tokie aiškūs. Vieno literatūroje aprašomo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 17 tūkstančių pacientų, vaistų nuo psichozės vartojimas buvo siejamas su 1,53 karto padidėjusia skilvelių aritmijos ar staigios širdies mirties rizika [15]. Neseniai atliktos metaanalizės metu nustatyta, kad tipinio antipsichotiko haloperidolio poveikis QTc intervalui yra panašus į kelių netipinių antipsichotikų poveikį, įskaitant aripiprazolį, kvetiapiną bei asenapiną [16]. Kito, didelės apimties retrospektyvus „Medicaid-Medicare“ kohortinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 30-75 metų suaugusieji, vartojantys vieną antipsichozinį preparatą, nustatyta, kad haloperidolio vartojimas buvo susijęs su žymiai didesne skilvelių aritmijų ar staigios mirties rizika, palyginti su olanzapinu, risperidonu ar kvetiapinu [17]. Atliktoje didelės apimties metaanalizėje su 43 tūkst. pacientų imtimi, kuriai buvo skirti antipsichoziniai vaistai

šizofrenijai gydyti, nustatyta, kad atipiniai antipsichoziniai preparatai iloperidonas ir ziprazidonas turėjo didžiausią QT intervalo pailgėjimo riziką [16]. Tarp netipinių vaistų nuo psichozės, aripiprazolis laikomas mažiausią poveikį QT intervalui turinčiu antipsichoziniu preparatu. Atlikto metaanalizės metu nustatyta, jog aripiprazolis praktiškai nekeitė QTc intervalo, lyginant su placebo ir sukėlė žymiai mažesnę QT intervalo pailgėjimą nei kiti vartoti antipsichoziniai preparatai [18]. Šioms išvadoms pritaria A. Camm ir kolegų atlikto tyrimo rezultatai, teigiantys, jog ziprazidonas yra mažiausiai rizikingas pailginti QT intervalą pacientams, neturintiems kitų širdies laidumą galinčių paveikti rizikos veiksnių [19]. Naujesni tyrimai rodo, kad atpinis antipsichotikas risperidonas kelia tam tikrą QT pailgėjimo ir *torsades de pointes* atsiradimo riziką, visų pirma pacientams, turintiems kitų rizikos veiksnių. Atlikto tyrimo metu, kuriame dalyvavo 17 718 pacientų, risperidonas buvo susijęs su padidėjusia skilvelių aritmijų ar staigios širdies mirties rizika, dažniausiai tiems, kurie turėjo kitų QT intervalą ilginančių rizikos veiksnių [15]. Atipinių antipsichotikų įtaką QT intervalo pailgėjimui demonstruoja M. Hasnain ir kolegų tyrimo rezultatai. Tyrimo duomenimis, kitas antipsichozinis vaistas kvetiapienas buvo susijęs su QT intervalo pailgėjimu ir *torsades de pointes* rizika tiems pacientams, kurie turėjo bent vieną QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksnį arba buvo perdozavę šio medikamento [20]. Ankstesniems tyrimams antrina ir kiti literatūroje aprašomi tyrimai. S. Leucht ir kolegų atlikto tyrimo metu nustatyta, jog atipinis antipsichotikas olanzapinas buvo žymiai susijęs su QT intervalo pailgėjimu, lyginant su placebo [16]. A. Petersen ir kolegų atlikto tyrimo metu nustatyta, jog 1 proc. pacientų, hospitalizuotų dėl psichiatrinų priežasčių ir kasdien vartojusių 40–160 mg olanzapino, buvo labai pailgėjęs QT intervalas [21]. Viename literatūroje aprašome atsitiktinių imčių tyrime, kuriame buvo tiriamas intramuskuliariai vartojamas olanzapinas ažitacijai slopinti, nustatyta, kad olanzapinas turėjo mažesnius QT intervalo pailgėjimo rodiklius, lyginant su placebo ir šiek tiek mažesniu poveikiu QT intervalui, lyginant su intramuskuliariai vartojamu tipiniu antipsichotiku haloperidoliu [22]. Y. Xiang ir kolegų aprašytame tyrime su 3842 hospitalizuotais pacientais, sergančiais šizofrenija, nustatyta, kad atipinis antipsichozinis preparatas klopazinas buvo susijęs su padidėjusia QT intervalo pailgėjimo rizika, o haloperidolis ir olanzapinas buvo statistiškai reikšmingai susiję su mažesne QT intervalo pailgėjimo rizika [23].

Klinikinės rekomendacijos. Didžiosios Britanijos širdies ritmo draugijos klinikinės praktikos gairėse, skirtose antipsichoziniais vaistais gydomų pacientų, kuriems pasireiškia QT pailgėjimas, ligos valdymui, rekomenduojami veiksmai, kurių reikia imtis, priklausomai nuo QTc [24]:

- QTc <440 ms (vyru) arba <470 ms (moteriai):

Veiksmų imtis nereikia, nebent EKG stebima nenormali T bangos morfologija - jei abejojate, apsvarstykite galimybę atlikti papildomą kardiovaskulinį ištyrimą.

- QTc >440 ms (vyru) arba >470 ms (moteriai), tačiau <500 ms:

Apsvarstykite galimybę sumažinti vaisto nuo psichozės dozę arba pakeiskite vaistą į mažiau veikiančią QT intervalą. Pakartotinai užrašykite EKG ir apsvarstykite papildomo kardiovaskulinio ištyrimo galimybę.

- QTc >500 ms:

Nutraukite įtariamą priežastinį vaisto nuo psichozės vartojimą ir pakeiskite jį vaistu, kurio poveikis QT intervalui yra mažesnis. Reikalinga skubi gydytojo kardiologo konsultacija. Jei pacientui pasireiškė sinkopė, tikslinga nedelsiant užrašyti ir stebėti elektrokardiogramą dėl skilvelių aritmijos.

Prieš pradėdant vartoti vaistą nuo psichozės, svarbu surinkti išsamią paciento anamnezę, daugiausia dėmesio skiriant rizikos veiksniams, galintiems skatinti QT pailgėjimą ir (arba) *torsades de pointes* aritmijos išsivystymą. Renkant anamnezės duomenis, svarbu įvertinti paciento širdies ligas, aptarti staigios mirties šeimoje atvejus bei vienu metu vartojamus medikamentus, kurie taip pat gali sukelti sąveiką su antipsichoziniais vaistais, ilginti QT tarpą ar turėti poveikį elektrolitų balansui organizme [25]. Pacientams, turintiems rizikos veiksnių, prieš skiriant gydymą vaistais nuo psichozės, tikslinga atlikti elektrokardiogramą QT intervalo vertinimui, jei iki tol ji nebuvo atlikta. Patariama toliau stebėti EKG kas mėnesį per pirmuosius 6 mėnesius, o po to kartą ar du per metus, didelį dėmesį skiriant QT intervalo stebėsenai [25]. Koreguoto QTc intervalo pailgėjimas iki ilgesnės nei 500 ms arba 60 ms ar daugiau nuo pradinio nustatyto taško yra susijęs su padidėjusia *torsades de pointes* rizika ir turėtų būti paskata sveikatos priežiūros specialistui keisti paciento gydymą [25].

Rezultatų aptarimas

Antipsichoziniai vaistai pasižymi dideliu įvairaus spektro psichiatrinų sutrikimų gydymo efektyvumu. Nepaisant klinikinio naudingumo, šie medikamentai veikia širdies laidžiąją sistemą. Veikdami per kalio kanalus, jie sukelia QT intervalo ilgėjimą, kuris stebimas elektrokardiogramoje. Reikšmingas QT intervalo pailgėjimas gali sukelti pavojingą gyvybei tachiaritmiją *torsades de pointes*, kuri gali peraugti į skilvelių virpėjimą ir sukelti mirtį. Literatūros duomenimis, tipiniai vaistai nuo psichozės pasižymi stipresniu poveikiu QT intervalui, lyginant su atipiniais antipsichoziniais vaistais, tačiau skirtingų autorių duomenimis, stebima netolygumų. Tyrimų metu nustatyta, jog tos pačios klasės vaistai nuo psichozės gali pasižymėti didesniu arba mažesniu poveikiu

QT intervalui. Ši aplinkybė teikia galimybę, esant didelei rizikai, ar pasireiškus klinikiniams požymiams, pakeisti vieną medikamentą kitu, taip sumažinant širdies ritmo sutrikimų riziką, nenutraukiant antipsichozinio gydymo.

Išvados

1. Visi psichiatriniai sutrikimams gydyti vartojami antipsichoziniai vaistai ilgina QT intervalą ir didina skilvelinės aritmijos ir staigios širdies mirties riziką iki 1,53 karto.

2. Skirtingų klasių ir grupių antipsichotikai nevienodai veikia širdies elektrinį laidumą. Elektrokardiogramoje stebimas pailgėjęs QT intervalas (> 450 milisekundžių vyrams ir > 470 milisekundžių moterims) kelia *torsades de pointes* aritmijos ir skilvelių virpėjimo riziką.

3. Tyrimų duomenimis, tipinio antipsichozinio vaisto haloperidolio poveikis QT intervalo pailgėjimui išlieka kontroversiškas. Atipiniai antipsichoziniai preparatai iloperidonas ir ziprazidonas turi didžiausią QT intervalo pailgėjimo riziką. Atipinis antipsichotikas ziprazidonas mažiausiai rizikingas pailginti QT intervalą pacientams, neturintiems kitų širdies laidumą galinčių paveikti rizikos veiksnių. Atipinis antipsichotikas kvetiapienas susijęs su QT intervalo pailgėjimu ir padidėjusia *torsades de pointes* rizika tiems pacientams, kurie turėjo bent vieną QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksnių. Atipiniai antipsichotikai olanzapinas, risperidonas ir klozapinas pasižymi QT intervalą ilginančiu poveikiu.

4. Atsižvelgiant į ilgėjančio QT intervalo pokyčius ir trukmę, tikslinga kartoti elektrokardiogramą, koreguoti gydymą, o stebint QTc >440 ms vyruai arba >470 ms moteriai, tikslinga gydytojo kardiologo konsultacija ir bendras kardiovaskulinės sistemos ištyrimas.

Literatūra

- Girardin FR, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, Gaspoz JM, Dayer P. Am J Psychiatry. 2013;170(12):1468-76.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060860>
- Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. Psychosomatics 2013;54(1):1-13.
<https://doi.org/10.1016/j.psym.2012.11.001>
- Li Y, Li P, Wang X, Karmakar C, Liu C, Liu C. Short-term QT interval variability in patients with coronary artery disease and congestive heart failure: a comparison with healthy control subjects. Med Biol Eng Comput 2019; 57(2):389-400.
<https://doi.org/10.1007/s11517-018-1870-8>
- Goldenberg I, Moss AJ, Zareba WJ. Cardiovasc Electrophysiol 2006;17(3):333-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00408.x>
- Christensen L, Turner JR, Peterson GM, Naunton M, Thomas J, Yee KC, Kosari S. Identification of risk of QT prolongation by pharmacists when conducting medication reviews in residential aged care settings: a missed opportunity? Journal of Clinical Medicine 2019;8(11):1866.
<https://doi.org/10.3390/jcm8111866>
- Turner JR, Rodriguez I, Mantovani E, Gintant G, Kowey PR, Klotzbaugh RJ, Prasad K, Sager PT, Stockbridge N, Strnadova C. Cardiac Safety Research Consortium. J Clin Pharmacol 2018; 58(8):997-1012.
<https://doi.org/10.1002/jcph.1129>
- Moreno-Gutiérrez PA, Gaviria-Mendoza A, Cañón MM, Machado-Alba JE. High prevalence of risk factors in elderly patients using drugs associated with acquired torsades de pointes chronically in Colombia. Br J Clin Pharmacol 2016; 82(2):504-11.
<https://doi.org/10.1111/bcp.12969>
- Trinkley KE, Page RL 2nd, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. Curr Med Res Opin 2013;29(12):1719-26.
<https://doi.org/10.1185/03007995.2013.840568>
- Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. Deutsches Arzteblatt Online 2011.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0687>
- Javed MA. Antipsychotic medication and qt prolongation. Pakistan Journal of Medical Sciences 2015;31(5).
<https://doi.org/10.12669/pjms.315.8998>
- FDA. QT prolongation. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/slides/3746s_01_Ruskin/sld023.htm.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 2009;360(3):225-35.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806994>
- Carra G, Crocamo C, Bartoli F, et al. First-generation antipsychotics and QTc: any role for mediating variables? Hum Psychopharmacol 2016;31(4):313-8.
<https://doi.org/10.1002/hup.2540>
- Miura N, Saito T, Taira T, et al. Risk factors for QT prolongation associated with acute psychotropic drug overdose. Am J Emerg Med 2015;33(2):142-9.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.048>
- Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nationwide case-crossover study. J Am Heart Assoc 2015;4(2).
<https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001568>
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2013;382(9896):951-62.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, et al. 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. *J Clin Exp Cardiol* 2013;Suppl 10(6):1-9.
<https://doi.org/10.4172/2155-9880.S10-006>
18. Polcwiartek C, Sneider B, Graff C, et al. The cardiac safety of aripiprazole treatment in patients at high risk for torsade: a systematic review with a meta-analytic approach. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232(18):3297-308.
<https://doi.org/10.1007/s00213-015-4024-9>
 19. Camm AJ, Karayal ON, Meltzer H, et al. Ziprasidone and the corrected QT interval: a comprehensive summary of clinical data. *CNS Drugs* 2012;26(4):351-65.
<https://doi.org/10.2165/11599010-000000000-00000>
 20. Hasnain M, Vieweg WV, Howland RH, et al. Quetiapine, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: a review of case reports. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4(3):130-8.
<https://doi.org/10.1177/2045125313510194>
 21. Petersen AB, Andersen SE, Christensen M, et al. Adverse effects associated with high-dose olanzapine therapy in patients admitted to inpatient psychiatric care. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(1):39-43.
<https://doi.org/10.3109/15563650.2013.862258>
 22. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Intramuscular olanzapine for agitated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 2015;68:198-209.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.005>
 23. Xiang YT, Chiu HF, Ungvari GS, et al. QTc prolongation in schizophrenia patients in Asia: clinical correlates and trends between 2004 and 2008/2009. *Hum Psychopharmacol* 2015;30(2):94-9.
<https://doi.org/10.1002/hup.2458>
 24. Lambiase PD, de Bono JP, Schilling RJ, Lowe M, Turley A, Slade A, et al. British Heart Rhythm Society clinical practice guidelines on the management of patients developing QT prolongation on antipsychotic medication. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2019;8(3):161-5.
<https://doi.org/10.15420/aer.2019.8.3.G1>
 25. Ruiz Diaz JC, Frenkel D, Aronow WS. The relationship between atypical antipsychotics drugs and cardiac arrhythmias: implications for clinical use. *Expert Opinion on Drug Safety* 2020;19(5): 559-564.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1745184>

ANTIPSYCHOTIC DRUGS INDUCED QT PROLONGATION

V. Grigas, N. Fedatenkova

Keywords: QT prolongation, antipsychotics, psychotropic drugs, *torsades de pointes*.

Summary

Aim of the study. To review and summarize evidence-based medical data on antipsychotic-induced QT prolongation and possible manifestations of cardiac arrhythmias. To review the mechanism of antipsychotic effects on heart rate, to assess the risk of cardiovascular outcomes with different typical and atypical antipsychotics, and to provide clinical guidelines for prescribing and assessing cardiovascular risk in patients to avoid the risk of cardiac arrhythmias and ensure safe and appropriate drug selection and use.

Methodology. A search for thematic scientific articles was performed in Pubmed, SpringerLink databases using keywords: QT prolongation, antipsychotics, psychotropic drugs, *torsades de pointes*. From more than 200 scientific publications, 30 articles were selected. **Results.** The problem of heart rhythm disorders caused by antipsychotic drugs is named. Risk factors for QT prolongation that may increase the risk of cardiac arrhythmias and the risk of cardiovascular events increase the risk of cardiac events. Studies described in the literature were reviewed. Clinical guidelines for the assessment of the risk of QT prolongation and treatment with antipsychotics for QT prolongation are provided.

Conclusions. All antipsychotics used to treat psychiatric disorders prolong the QT interval and increase the risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death by up to 1.53-fold. Different classes and groups of antipsychotics affect the electrical conductivity of the heart differently. The prolongation of the QT interval observed on the electrocardiogram (> 450 milliseconds in men and > 470 milliseconds in women) is associated with a risk of developing *torsades de pointes* arrhythmias and ventricular fibrillation. Studies have shown that the greater or lesser effect of the typical antipsychotic drug haloperidol on QT prolongation remains controversial. The atypical antipsychotics iloperidone and ziprasidone have the highest risk of QT prolongation. The atypical antipsychotic ziprasidone has the lowest risk of QT prolongation in patients without other risk factors for cardiac conduction. The atypical antipsychotic quetiapine is associated with QT prolongation and an increased risk of *torsades de pointes* in patients with at least one risk factor for QT prolongation. The atypical antipsychotics olanzapine, risperidone, and clozapine also have QT prolonging effects. Depending on the changes and duration of the prolonged QT interval, it is necessary to repeat the electrocardiogram, adjust the treatment, and monitor QTc > 440 ms in men or > 470 ms in women, consult a cardiologist, and perform a general cardiovascular examination.

Correspondence to: vidmantasgrigas@gmail.com

Gauta 2021-05-17