

Studium Kształcenia Podyplomowego
Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu
Medycznego
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

**Wydłużenie odstępu QT w leczeniu
psychiatrycznym – farmakologiczne
i kliniczne znaczenie**

mgr farmacji Magdalena Lipska

kierownik specjalizacji: mgr farmacji Justyna Kicińska-Jodłowska

Wrocław 2025

Wykaz skrótów

ADHD *ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder* – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

EKG – elektrokardiogram – wykres przedstawiający elektryczną czynność serca

hERG *ang. human Ether-à-go-go-Related Gene* - ludzki gen spokrewniony z genem ether-a-go-go

LQTS *ang. Long QT Syndrome* – zespół wydłużonego QT

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

QT – odcinek QT w zapisie EKG

QTc – QT skorygowany do częstości rytmu serca

SCD *ang. sudden cardiac death* – nagła śmierć sercowa

SSRI *ang. selective serotonin reuptake inhibitors* – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

SNRI *ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

TdP *fr. torsades de pointe* – balet komór – wielokształtny częstoskurcz komorowy

TLPD *ang. tricyclic antidepressants* - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych

Spis treści

Wstęp	4
Potencjał czynnościowy serca.....	4
Zapis EKG	5
Odstęp QT	6
TdP (fr. torsade de pointe), czyli balet komór	6
Niefarmakologiczne czynniki powodujące wydłużenie odstępu QT	8
Leki stosowane w psychiatrii wydłużające odstęp QT	9
Leki przeciwdepresyjne	9
Leki przeciwpsychotyczne	13
Inne leki stosowane w psychiatrii	14
Inne leki wpływające na odstęp QT	16
Creddible Meds.....	17
Postępowanie w przypadku TdP	18
Podsumowanie	19
Piśmiennictwo	21

Wstęp

Działania niepożądane leków nieodzownie wiążą się ze stosowaniem każdego produktu leczniczego, w mniejszym lub większym stopniu wpływając na organizm pacjenta. W dobie XXI w zmagamy się z coraz częściej diagnozowanymi zaburzeniami psychiatrycznymi, tj. jak depresja, schizofrenia, zespół nadpobudliwości psychoruchowej, czy nadużywaniem środków psychoaktywnych. Leczenie tych schorzeń, mimo poprawy funkcjonowania pacjenta, wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi, między innymi powikłaniami kardiologicznymi: hipotonia ortostatyczna, wzrost ciśnienia krwi, zaburzenia rytmu serca, mogące prowadzić nawet do nagłej śmierci pacjenta. Praca uwzględnia informacje o możliwościach działania klinicystów w celu zminimalizowania kardiologicznych zaburzeń czynności serca w przypadku leków psychotropowych w kontekście współistniejących czynników ryzyka wydłużenia odcinka QT, co stanowi istotne ryzyko w praktyce klinicznej. Farmaceuci kliniczni mają kluczową rolę w monitorowaniu terapii psychotropowej pod kątem ryzyka proarytmicznego.

Potencjał czynnościowy serca

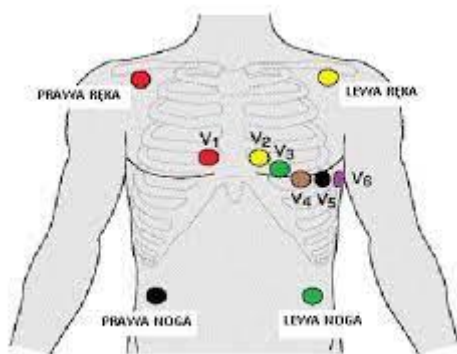
Potencjał czynnościowy serca opisuje zmiany napięcia elektrycznego w błonie komórkowej kardiomiocytu podczas jednego cyklu pracy serca. Składa się z pięciu faz:

- faza 0 – szybka depolaryzacja (napływ Na^+),
- faza 1 – wstępna repolaryzacja (wyptyw K^+),
- faza 2 – plateau (napływ Ca^{2+} równoważący wyptyw K^+),
- faza 3 – repolaryzacja (dominujący wyptyw K^+),
- faza 4 – potencjał spoczynkowy. Nieprawidłowości w tych procesach, zwłaszcza zaburzenia repolaryzacji (faza 3), prowadzą do wydłużenia QT i zwiększonego ryzyka arytmii.

Zapis EKG

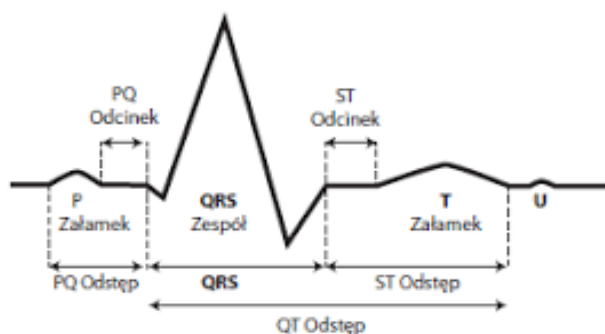
Potencjał czynnościowy serca jest pokazywany w postaci EKG. Standardowy zapis EKG rejestruje energię elektrycznych impulsów serca z 12 kierunków - odprowadzeń - w trakcie skurczu i rozkurczu serca. Można dzięki temu ocenić elektryczną aktywność konkretnych części mięśnia sercowego. “Sześć odprowadzeń przedsercowych V1-V6 zapisuje aktywność elektryczną serca w płaszczyźnie horyzontalnej pozwalając na ocenę ściany przedniej, bocznej i tylnej serca. Sześć odprowadzeń kończynowych: I, II, III, aVR, aVL, aVF o układzie trójkąta analizuje w płaszczyźnie czołowej ściany boczną i dolną serca”¹.

Rycina 1. Ustawienie elektrod przy wykonywaniu zapisu EKG.



Dodatni impuls elektryczny wychodzący od elektrody rejestrującej zapisuje się w EKG jako wychylenie linii w dół, dodatni impuls przesuwający się w stronę elektrody jest rejestrowany w zapisie jako linia w górę.

Rycina 2. Zapis EKG.



¹ “Podstawy interpretacji EKG – Przewodnik dla lekarzy psychiatrów” Lundbeck

Odstęp QT

Na odstęp QT składają się:

Zespół QRS – odwzorowuje depolaryzację oraz skurcz prawej i lewej komory, stanowi największe wychylenie - woltaż rzędu 10-20mV, trwa 60-110 ms

Odcinek ST – wolna repolaryzacja komór mięśnia sercowego, 120 ms

Załamek T – repolaryzacja komór od nasierdžia do wsierdžia, 120 ms

Odstęp QT - mierzony od początku zespołu QRS do końca załamka T, odpowiada czasowi trwania depolaryzacji i repolaryzacji komór mięśnia sercowego, trwa zwykle do 400ms.

Jest zależny w dużej mierze od częstości rytmu serca - im jest ona większa, tym odstęp QT jest krótszy. Stąd najczęściej stosuje się tzw. skorygowany QT – QTc, który oblicza się wg wzoru Bazetta: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ Jest on przydatny przy RR 60-100/min. W innych przypadkach korzysta się z wzoru Fridericia, Hodgesa.

Normy QTc: Kobiety: < 470 ms; Mężczyźni: < 450 ms; Niebezpieczny: > 500 ms (TdP).

Kliniczne rozpoznanie QT:

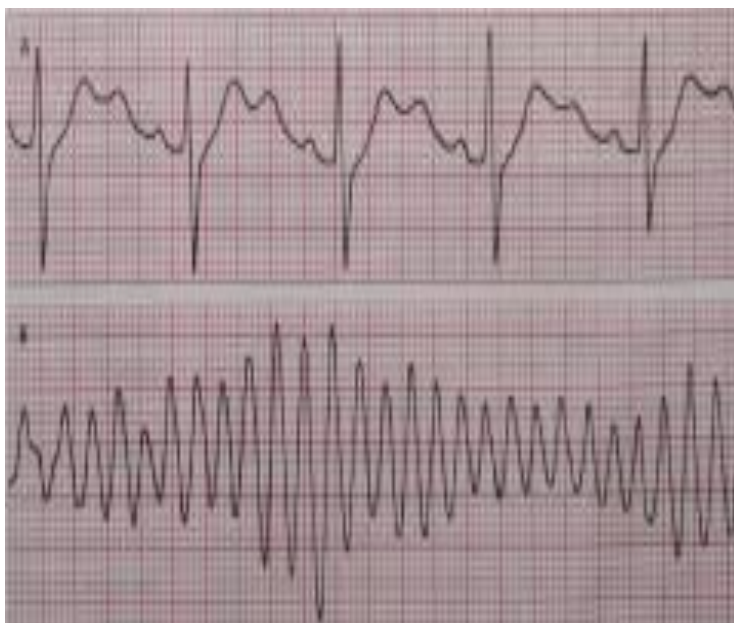
- Kobiety: >480 ms
- Mężczyźni: >470 ms
- Objawy: kołatanie serca, zawroty głowy, duszność, omdlenia

TdP (*fr. torsade de pointe*), czyli balet komór

Kliniczne rozpoznanie TdP:

- QTc > 500ms
- zwiększenie QTc o > 60 ms, zwłaszcza gdy wzrost następuje szybko
- Objawy: kołatanie serca, zawroty głowy, duszność, omdlenia - mogą występować jako krótkotrwałe epizody, które ustępują samoistnie, ale mogą postępować - prowadzić do migotania komór i powodować nagły zgon sercowy (SCD – *ang. sudden cardiac death*)

Rycina 3. Wygląd w zapisie EKG: a) wydłużenie odstępu QT, b) balet komór TdP²



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 gen hERG, (ang. *human Ether-à-go-go-Related Gene*) - ludzki gen spokrewniony z genem ether-a-go-go, który koduje białko kanału potasowego odpowiedzialnego za repolaryzację serca. Wydłużona repolaryzacja predysponuje do powstawania elektrycznych pobudzeń rytmu serca. Hamowanie lub dysfunkcja kanałów hERG jest powiązane z wydłużeniem odstępu QT i zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci sercowej.

Większość leków związanych z wydłużeniem odstępu QT hamuje prąd potasowy, chociaż nie wszystkie leki z takimi właściwościami wywołują TdP sugerując, iż inne czynniki mogą mieć również znaczenie.

² „Interna Szczeklika”, 2021, str.91

Niefarmakologiczne czynniki powodujące wydłużenie odstępu QT

Zespół długiego QT (LQTS – *ang. Long QT Syndrome*) występuje w formie pierwotnej i wtórnej. Forma pierwotna ma podłoże wrodzone natomiast forma wtórna jest nabyta. Wrodzony zespół długiego QT jest schorzeniem rzadkim, zwykle dziedzicznym i zwykle dotyka dzieci i osoby młode. Pacjenci z tym zespołem zwykle nie mają objawów poza osłabieniem, arytmia lub głuchotą. Nabyte wydłużenie QT jest związane z współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową, zaburzeniami metabolicznymi, endokrynologicznymi lub elektrolitowymi i jest rozpoznawane, jeśli w powtarzanym standardowym EKG odstęp QTc wynosi ≥ 480 ms i u pacjenta pojawiają się omdlenia niewiadomego pochodzenia.

Rytm serca – bradykardia – im rytm serca wolniejszy, tym dłuższy QT.

Płeć - odstęp QT u kobiet jest dłuższy o ok 8-10 ms niż u mężczyzn; u kobiet QT był stabilny we wszystkich fazach cyklu miesięczkowego - QT był wydłużony w przypadku stosowania leków antyarytmicznych wydłużających QT wówczas największe wydłużenie obserwowano w pierwszej fazie cyklu³.

Wiek - powyżej 65 rż.

Uszkodzenie mięśnia sercowego - zawał serca, niewydolność serca, kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego.

Zaburzenia elektrolitowe – hipokaliemia: 3,5mEq/ml, **hipomagnezemia:** 1,7mg/dl, **hipokalcemia:** 8,5mg/dl; wymioty, biegunka; diuretyki pętlowe
Przyjmowane pokarmy - długotrwały **głód**, jadłowstręt psychiczny, płynne diety białkowe⁴.

Uszkodzenie wątroby - HIV+, HCV+, marskość wątroby - zmniejszony wskaźnik protrombiny; utrudniony metabolizm leków i hormonów.

Polimorfizm genetyczny Genetyczne uwarunkowania – 5-10% jest wolnymi metabolizatorami CYP2D6 - podwyższenie stężenia leków wydłużających QT
Interakcje CYP3A4 – jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez ten enzym prowadzi do wzrostu stężenia leków wydłużających odstęp QT.

Zatrucie alkoholem – zmiany okresu repolaryzacji, a także bradykardia zatokowa i zaburzenia przewodzenia.

Zatrucie arsenem lub organicznymi związkami fosforowymi.

Niedoczynność tarczycy - ciężka niedoczynność.

³ „Leki przeciwpsychotyczne a odstęp QT”, Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr3, str. 199

⁴ „Interna Szczeklika”, 2021, str.91

Hipotermia – zwolnieniu ulega rytm serca, mogą wystąpić przedwczesne pobudzenia komorowe i nadkomorowe, migotanie przedsionków i komór⁵.

Guz chromochłonny

Choroby OUN – krwaki wewnątrzmożgowe, tętniaki, nowotwory.

Rytm dobowy - związany z wpływem układu współczulnego i przywspółczulnego; różnica trwania QT w fazie snu i czuwania wynosi ok 20ms, przy czym QT jest dłuższy w nocy, może być przyczyną zwiększonego ryzyka nagłego incydentu wieńcowego między północą a 6 rano⁶.

Stres – aktywacja układu współczulnego, związek z hipokaliemią.

Aktywność fizyczna – intensywny wysiłek fizyczny i zmęczenie - związek z hipokaliemią.

Czynniki związane z postawą - zmiana pozycji ciała z leżącej na stojącą wydłuża QT (EKG Holter); pochylenie głowy.

Odprowadzenia EKG i użyta metoda zapisu.

Leki stosowane w psychiatrii wydłużające odstęp QT

Leki przeciwdepresyjne.⁷

W leczeniu depresji lekami I rzutu są leki II generacji ze względu na mniejsze działania niepożądane. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne mogą powodować zaburzenia przewodzenia bodźców elektrycznych w pęczku Hisa i wynikające z nich wydłużenie odstępu QT oraz bloki przedsionkowo-komorowe. Stosowanie TLPD powoduje statystycznie większe wydłużenie odcinka QTc (7,05 ms) w porównaniu z lekami z grupy SSRI⁸. Natomiast grupa SSRI, SNRI również nie są pozbawione negatywnych działań kardiologicznych. Siłę zależności pomiędzy wpływem na odstęp QT a stosowaną substancją przedstawia poniższa tabela.

⁵ „Kardiologiczne powikłania leków przeciwdepresyjnych”; Curr Probl Psychiatrii 2013

⁶ „Leki przeciwpsychotyczne a odstęp QT”, Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr3, str. 199

⁷ „Kardiologiczne powikłania leków przeciwdepresyjnych”; Curr Probl Psychiatrii 2013, str. 271

⁸ Psychofarmakologia Kliniczna 2022, Farmakoterapia depresji, str. 458

Tabela 1. Leki przeciwdepresyjne⁹

Lek	Ryzyko wydłużenia QT i SCD
Agomelatyna	+
Amitryptylina	+++
Bupropion	+
Citalopram	++/+++
Doksepina	++/+++
Escitalopram	++
Fluoksetyna	+ / ++
Fluwoksamina	+
Klomipramina	++
Maprotylina	++/+++
Mianseryna	++
Milnacipram	- / +
Mirtazapina	+ / ++
Moklobemid	-
Opipramol	+
Paroksetyna	+
Reboksetyna	+
Sertralina	+
Tianeptyna	+
Trazodon	+
Wenlafaksyna	+ / ++
Wortiooksetyna	-

Informacją, na którą należy zwrócić uwagę jest komunikat bezpieczeństwa URPL z 20.06.2022 do fachowych pracowników służby zdrowia - Związek pomiędzy przyjmowaniem citalopramu i escitalopramu a zależnym od dawki wydłużeniem odstępu QT.

Citalopram. Ustalono, że maksymalna dobową dawką to 40mg, a w przypadku osób w podeszłym wieku lub przyjmujących leki będące inhibitorami CYP2C19 – dawka dobową powinna wynosić 20mg. Dodatkowo ze względu na genetyczną zmienność cytochromu CYP2D6 – u ok 2% może powodować ultraszybkie metabolizowanie citalopramu do jego kardi toksycznego metabolitu DDCT (didemetilcitalopramu), zwiększając stężenie w surowicy i powodując objawy przedawkowania. Citalopram wiąże się z kanałami potasowymi kodowanymi przez gen hERG, w wyniku czego dochodzi do hamowania przepływu potasu z kardiomyocytów, co skutkuje wydłużeniem fazy repolaryzacji. W terapeutycznych dawkach korzystny i bezpieczny profil citalopramu może być zapewniany przez równoczesne hamowanie kanałów wapniowych typu-L, co może mieć prewencyjne działanie zabezpieczające przed wystąpieniem TdP.

⁹ „Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego”, M.Siwiek, J.Woroń, 2024, str. 324

Escitalopram. Problematyczne jest brak ustalonych dobowych dawek, przy których wzrasta ryzyko wydłużenia QT. Escitalopram ma dodatkowe działanie niepożądane w postaci wywoływania bradykardii, która predysponuje do wydłużenia QT i rozwinięcia TdP.

Sertralina. Uważana jest za najbezpieczniejsze rozwiązanie, spośród SSRI, w leczeniu depresji dla pacjentów obciążonych kardiologicznie, wybierana do terapii pacjentów, u których dochodziło do wydłużenia odstępu QT po innych lekach przeciwdepresyjnych lub z wysokim ryzykiem arytmii komorowych. Najprawdopodobniej sertralina odgrywa ochronną rolę w patofizjologii niewydolności serca i procesie arytmogenezy za pomocą sprzężenia z receptorami białka G, udziału w funkcji mitochondriów, uwalnianiu cytokin prozapalnych, stymulacji układu współczulnego, a także poprzez wewnątrzkomórkową wymianę wapnia. Wykazano, że sertralina ma też działanie przeciwplatekcyjne, co może być wykorzystywane jako pożądany efekt terapeutyczny.

Paroksetyna. Mimo sporadycznych doniesień o kardiologicznych działaniach niepożądanych paroksetyny, tj. tachykardia, bradykardia, nawet przy dużych dawkach ma niewielki wpływ na odstęp QT i uznawana jest jako lek bezpieczny u pacjentów z obciążeniem kardiologicznym. Należy zwrócić uwagę na fakt o doniesieniach o wadach wrodzonych układu sercowo-naczyniowego dzieci, u których matki w czasie ciąży przyjmowały paroksetynę.

Fluoksetyna, Fluwoksamina wykazują niewielkie kardiologiczne działania niepożądane, objawiające się u pacjentów bradykardią, tachykardią, nadciśnieniem tętniczym, hipotensją; uznawane za jedno z bezpieczniejszych.

Wenlafaksyna, Duloksetyna. Jako leki z grupy SNRI, hamujące wychwyt zwrotny noradrenaliny, mogą wpływać negatywnie na pacjentów obciążonych kardiologicznie. Ze względu na wzrost noradrenaliny, pobudzenie układu współczulnego, mogą powodować wzrost ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, co może doprowadzić do niedokrwienia mięśni sercowego i pogłębienia niewydolności serca. Natomiast wydłużony odstęp QT w przypadku tych leków rzadko wywoływał TdP.

Trazodon – w standardowych dawkach 75–150 mg na dobę bardzo rzadko wywołuje wydłużenie odcinka QT. Ryzyko rośnie przy większych dawkach: do 300 mg¹⁰ na dobę w dwóch dawkach podzielonych lub w warunkach monitorowanych, u pacjentów hospitalizowanych - do 600 mg na dobę w dawkach podzielonych.

¹⁰ „Niekorzystne interakcje leków. Aspekty kliniczne i prawne.”, 2020, R.Tymiński, J. Woron, str. 68

Tabela 2. Leki nasenne.¹¹

Lek	Ryzyko wydłużenia QT i SDC
Benzodiazepiny	-
Buspiron	-
Gabapentyna	+
Hydroksyzyna	++/+++
Melatonina	-
Pregabalina	+ / ++
Propranolol	-
Zaleplon, Zolpidem, Eszopiklon	+

Hydroksyzyna i jej duży wpływ na wydłużenie odcinka QT znalazła odzwierciedlenie w komunikacie URPL wydanym 24.04.2015, w którym określono przeciwwskazanie u osób w podeszłym wieku, w przypadku konieczności zastosowania - maksymalne dawki stosowane u osób w starszym wieku, tj. 50 mg, u dorosłych 100 mg oraz ograniczenia w zlecaniu u osób z czynnikami ryzyka, tj. leki wywołujące hipokaliemię lub bradykardię lub wpływające na odstęp QT, w wywiadzie rodzinnym nagła śmierć sercowa, zaburzenia elektrolitowe, bradykardia, wrodzony lub nabyty zespół QT.

Tabela 3. Leki przeciwpadaczkowe i stabilizujące nastrój¹²

Lek	Ryzyko wydłużenia QT i SDC
Fenobarbital	+ / ++
Karbamazepina	+ / ++
Lamotrygina	+
Lit	++ / +++
Okskarbazepina	- / +++
Topiramet	-
Walproinian	+ / ++

Lit. w trakcie terapii litem opisuje się m.in. odwrócenie załamka T, wydłużenie odstępu PR, QT i zaburzenie pracy węzła zatokowego. Lit powoduje m. in. hipokaliemię i w efekcie zaburza impulsację elektryczną. Mogą wystąpić dodatkowe pobudzenia komorowe, blok przedsionkowo-komorowy, obrzęki obwodowe, zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca.

¹¹ „Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego”, 2024, M.Siwek, J. Woroń, str. 324-329

¹² „Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego”, 2024, M.Siwek, J. Woroń, str. 324-329

Leki przeciwpsychotyczne

W przypadku neuroleptyków udokumentowane ryzyko wydłużenia odstępu QT i wystąpienia TdP mają leki starszej generacji Chlorpromazyna, Flufenazyna, Kłozapina, Promazyna, a także Haloperidol.

Kłozapina – dodatkowo wywołuje inne kardiologiczne działania niepożądane, tj tachykardia, kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze.

Haloperidol – w przypadku haloperidolu udokumentowane jest zwiększone ryzyko przy dużym stężeniu leku we krwi, tj. podaniu dużych dawek, wielokrotnym podaniu dawek lub podaniu leku dożylnie - należy wtedy prowadzić monitorujące badanie EKG, w celu wykrycia wydłużenia odstępu QTc lub komorowych zaburzeń rytmu.

Zyprazydon - wykazuje związek z zależnym od dawki wydłużeniem QT; istotne jest również, aby nie przekraczać maksymalnej dawki ustalonej na podstawie masy ciała, ponieważ nie potwierdzono profilu bezpieczeństwa zyprazydonu w dawkach większych od dawki maksymalnej (160 mg/dobę dla dorosłych i dzieci o masie ciała ≥ 45 kg i 80 mg/dobę dla dzieci o masie ciała < 45 kg).

Leki nowszej generacji, mimo, że wydłużają odstęp QT, nie mają udokumentowanego ryzyka TdP

Tabela 4. Leki przeciwpsychotyczne¹³

Lek	Ryzyko wydłużenia QT i SDC
Amisulpryd	++
Arypiprazol	-/+
Breksiprazol	-
Chlorprotyksen	+
Chlorpromazyna	++/+++
Flupentyksol	++
Haloperydol	++/+++
Kariprazyna	+
Kłozapina	++/+++
Kwetiapina	++
Lewomepromazyna	+ / ++
Lurazydon	-
Olanzapina	++

¹³ „Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego”, 2024, M.Siwiek, J. Woroń, str. 324-329

Paliperydon	++
Perazyna	++
Promazyna	++
Risperyd	++
Sulpiryd	++
Tiapryd	+
Zuklopentyksol	++
Ziprasydon	++/+++

Inne leki stosowane w psychiatrii

Substytucyjne leczenie uzależnień¹⁴

W przypadku osób uzależnionych od opioidów istnieje wiele dodatkowych czynników mogących wpływać na stężenie substancji substytucyjnej we krwi: zakażenie HIV, hipokaliemia, marskość wątroby, niewydolność nerek, alkoholowy zespół abstynencyjny, dodatkowo interakcje z metadonem poprzez CYP3A4, leczenie dużymi dawkami

Metadon wpływa na repolaryzację komórek serca przez zmniejszenie aktywności kanałów potasowych, wydłuża więc odstęp QT i potencjalnie może prowadzić do TdP. Średni przyrost odstępu QTc to 0,14 ms na każdy mg metadonu, a więc stosowanie dużych dawek zwiększa ryzyko TdP. Stwierdzono również silną korelację dodatnią z długością leczenia substytucyjnego. Pacjenci substytucyjni ze względu na współistniejące zaburzenia somatyczne, często wymagają intensywnej farmakoterapii – używanie leków blokujących enzym CYP3A4, powoduje zwiększenie stężenia metadonu w osoczu i wydłużenie QT. Samo zakażenie wirusem HIV powoduje nieznaczne wydłużenie QT o ok 7 ms. Leki antyretrowirusowe mogą dodatkowo zwiększać metabolizm metadonu, przez co terapia substytucyjna wymaga zastosowania wyższych dawek, ale też same mogą wpływać bezpośrednio na kanały potasowe hERG. Leki antyretrowirusowe dodatkowo powodują działania niepożądane tj. kardiomiopatię, zapalenie mięśnia sercowego, chorobę wieńcową, zespół metaboliczny, rozszerzając niekorzystny wpływ na odstęp QT. Istotnym czynnikiem u osób uzależnionych od opiatów przyjmowanych dożylnie jest zakażenie wirusem HPV typu C, które jest silniejszym czynnikiem niż seropozytywność HIV. Znaczne uszkodzenie wątroby mierzone poprzez zmniejszenie stężenia protrombiny również jest czynnikiem wpływającym na odstęp QT. Alkoholowy zespół abstynencyjny oraz zażywanie zakazanych substancji psychoaktywnych wiąże się z nadaktywnością układu

¹⁴ „Odstęp QT w zapisie EKG u osób z uzależnieniem opioidowym leczonych substytucyjnie”, Alkoholizm i Narkomania 2008, Tom 21, nr 3, str. 268

współczulnego, często również z towarzyszącą hipokaliemią, co jest poważnym czynnikiem ryzyka wydłużenia QT.

Lewometadon wydaje się enancjomerem o mniejszej ilości działań niepożądanych, natomiast w przypadku odstępu QT i zależności genetycznych – ma 3,5 krotnie większy potencjał blokowania kanału potasowego, którego aktywność koduje gen hERRG. Jest to szczególnie niebezpieczne u osób wolno metabolizujących metadon, gdyż może prowadzić do kumulacji metadonu.

Buprenorfina in vivo nie ma znaczącego wpływu na repolaryzację mięśnia sercowego, dla niej samej, jak również w preparacie łączonym z naloksonem – nie wykazuje się wydłużenia odcinka QT. Buprenorfina jest więc alternatywą u pacjentów mocno obciążonych czynnikami ryzyka, jakie daje metadon, nawet u osób z przebyłym pometadonowym TdP.¹⁵

Leczenie ADHD

Metylofenidat – jest lekiem sympatykomimetycznym, który stymuluje serce i zwęża naczynia krwionośne, powodując wzrost ciśnienia krwi.

Tabela 5. Inne leki, stosowane w psychiatrii.¹⁶

Lek	Ryzyko wydłużenia QT i SDC
Akamprozat	-
Atomoksetyna	++
Biperyden	-
Buprenorfina	+
Disulfiram	-
Donepezil	++
Memantyna	+ / ++
Metadon	+++
Metylofenidat	++ / +++
Modafinil	-
Nalmefen	-
Naltrekson	-
Rywastygmina	+

¹⁵ „Odstęp QT w zapisie EKG u osób z uzależnieniem opioidowym leczonych substytucyjnie”, Alkoholizm i Narkomania 2088, Tom 21, nr 3, str. 268

¹⁶ „Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego”, M.Siwiek, J.Woroń, 2024, str. 324-328

Inne leki wpływające na odstęp QT

Jest wiele innych leków mających efekt arytmogenny, które stosowane u pacjenta psychiatrycznego w przypadku innych schorzeń somatycznych stają się dodatkowymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT.

Są to:

Tabela 6. Leki wydłużające odstęp QT w EKG o największym ryzyku indukowania epizodów częstoskurczu komorowego typu TdP występujących jako powikłanie ich działania i/lub następstwo interakcji.¹⁷

Leki przeciwarytmiczne	amiodaron, dizopiramid, chinidyna, sotalol
Leki przeciwhistaminowe	ebastyna
Leki przeciwbakteryjne	erytromycyna, klarytromycyna, spiramycyna, cyprofloksacyna, norfloksacyna, sparfloksacyna, kotrymoksazol
Leki przeciwgrzybicze	ketokonazol
Leki przeciwprwotniakowe	metronidazol, chinina, chlorochina
Leki blokujące kanał wapniowy	beprydyl, prenylamina
Inne leki	wodzian chloralu, ketanseryna, sukcyntylocholina, tamoksyfen, takrolimus, wazopresyna

Również leki wpływające na metabolizm wątrobowy przyczyniają się do zwiększonego ryzyka dla pacjenta w przypadku polifarmakoterapii. “Ryzyko wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca zwiększa się, gdy w łącznej terapii są stosowane dwa lub więcej leki wydłużające odstęp QT oraz gdy leki te są podawane w dużych dawkach, a ponadto łączone z inhibitorami ich metabolizmu, dlatego obecnie takie skojarzenia są zabronione”¹⁸.

¹⁷ „Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej.” 2020, str.62

¹⁸ „Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej.” 2020, str.62

Credible Meds¹⁹

Szerokim źródłem wiedzy o lekach i czynnikach wpływających na zwiększenie ryzyka odstępu QT jest www.crediblemeds.org – strona internetowa, na której wszelkie dane dotyczące QT są monitorowane i aktualizowane. Strona jest dostępna dla klinicystów po bezpłatnej rejestracji i umożliwia śledzenie aktualizacji.

Ta sekcja serwisu CredibleMeds® zawiera narzędzia wspomagające lekarzy, pielęgniarek, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia, którzy odgrywają kluczową rolę w zapewnianiu bezpieczeństwa leków.



Lista leków na QT: Ten portal zawiera QTdrugs.org, listę leków sklasyfikowanych według ich potencjalnego wpływu na wydłużenie odstępu QT i/lub torsades de pointes (TdP). Kliknij lek i sprawdź, czy zatwierdzona przez FDA etykieta leku wspomina o przeciwwskazanych lekach towarzyszących lub zaleca monitorowanie EKG.



Kategorie ryzyka TdP dla leków znajdujących się na liście leków QT :



Leki o **znanym ryzyku** wystąpienia TdP



Leki **mogące powodować ryzyko** TdP



Leki z **ryzykiem warunkowym** wystąpienia TdP – tj. leki, które mogą powodować TdP w określonych warunkach lub które tworzą warunki sprzyjające wystąpieniu TdP



Lista leków, których
należy unikać w
przypadku
wrodzonego długiego
QT

Ta lista zawiera wszystkie leki z powyższej listy leków na wydłużenie odstępu QT (znane ryzyko, możliwe ryzyko i ryzyko warunkowe) ORAZ dodatkowe leki, które same w sobie nie wydłużają odstępu QT, ale stanowią szczególne ryzyko (SR) dla pacjentów z wrodzonym zespołem długiego QT ze względu na ich inne działania.

Crediblemeds dzieli leki na 4 kategorie:

- 1) Known Risk (KR) - leki ze znanym ryzykiem QR oraz TdP, nawet jeśli są przyjmowane zgodnie z zaleceniami;
- 2) Possible Risk (PR) - leki z możliwym ryzykiem TdP – wywołują wydłużenie QT, ale brak danych o TdP, gdy są przyjmowane zgodnie z zaleceniami;

¹⁹ www.crediblemeds.org

3) Conditional Risk (CR) - leki z warunkowym ryzykiem TdP - mogą wywołać TdP, ale tylko w określonych okolicznościach, tj. przedawkowanie, hipokaliemia, hipomagnezemia, bradykardia, interakcje lekowe;

4) Special Risk (SR) - leki, których należy unikać z wrodzonym LQTS

CredibleMed przedstawia również bardzo szczegółowo nefarmakologiczne czynniki wraz z określeniem poziomu istotności ryzyka wystąpienia odstępu QT, dzieląc je na kategorie: autonomiczny układ nerwowy, choroby układu krążenia, zaburzenia elektrolitowe, zaburzenia endokrynologiczne, czynniki środowiskowe, ogólne kliniczne, stany zapalne, inne.

Dodatkowo CredibleMeds udostępnia listę najczęściej stosowanych leków u pacjentów onkologicznych - OncoSupport, co ułatwia dopasowanie farmakoterapii, uwzględniając ryzyko wydłużenia QT, zwłaszcza pod kątem terapii przeciwdepresyjnej u tej grupy pacjentów.

Jest to więc bardzo pomocne narzędzie dla klinicystów do oceny ryzyka wystąpienia QT i TdP.

Postępowanie w przypadku TdP

Pacjenci przyjmujący lek o znanym ryzyku kardiologicznym, u których występują objawy tj. omdlenia, zawroty głowy, kołatanie serca, powinni zostać skierowani na konsultację kardiologiczną.

W przypadku wydłużenia odstępu QT do wartości powyżej 500ms lub nagłego wydłużenia o 60ms lub wystąpienia bradykardii, należy przeprowadzić ocenę leczenia – odstawienie lub zmianę leku.

Stosuje się leczenie objawowej bradykardii, tachykardii; ustalenie wartości potasu w górnych granicach normy.

Utrwalony częstoskurcz TdP wymaga kardiowersji lub defibrylacji, a także dożylnego podania siarczanu magnezu: 1-2g 20% roztworu w ciągu 1-2 min, w razie potrzeby dawkę można powtórzyć po 10-15 min²⁰.

W przypadku utrzymujących się objawów, należy rozważyć zaopatrzenie pacjenta w rozrusznik serca, zastosowanie kardiowersji lub ablacji.

²⁰ „Interna Szczeklika”, 2021, str.136

Podsumowanie

Przegląd literatury odnośnie szacowania i monitorowania ryzyka wystąpienia u pacjenta wydłużenia odstępu QT oraz ryzyko wystąpienia groźnego dla życia TdP, sugeruje podjęcie przez lekarzy oraz wspierających ich farmaceutów klinicznych, następujących środków ostrożności przy wyborze farmakoterapii dla pacjenta:²¹

1) Wywiad i badanie przedmiotowe.

Przed włączeniem leków psychotropowych lub innych, które mają znane ryzyko wystąpienia QT oraz TdP, należy starannie zebrać informacje dotyczące omdleń, oraz historię rodzinną dotyczącą nagłych zgonów sercowych, wrodzony LQTS - uzasadniają one wykonanie EKG przed rozpoczęciem leczenia.

2) Wybór leku i decyzje odnośnie stosowania innych leków.

- U pacjentów ze znanym czynnikiem ryzyka kardiologicznego należy unikać leków o znanym ryzyku wydłużenia odstępu QT, jeśli istnieje możliwość leczenia lekiem o większym profilu bezpieczeństwa w tym zakresie. W przypadku istotnych czynników ryzyka, powinna zostać wykonana konsultacja kardiologiczna. „Każde 10 ms wydłużenia QTc przekłada się na 5-7% wzrost ryzyka TdP”²².
- U pacjentów z wydłużeniem QTc należy dokonać analizy stosunku korzyści do ryzyka, biorąc pod uwagę farmakologiczne oraz nefarmakologiczne czynniki ryzyka, a zwłaszcza w przypadku pacjenta psychiatrycznego ocenić jego stan psychopatologiczny i oszacować ryzyko zaburzonej samooceny i kontroli objawów, tj. kołatanie serca, osłabienie, omdlenia.
- Jeśli stosowanie leków wydłużających QT jest konieczne, należy stosować jak najmniejsze dawki.
- Należy uwzględnić modyfikowalne czynniki, które można monitorować i unikać wydłużenia odstępu QT: równoczesne stosowanie dwóch lub więcej leków wydłużających QT; interakcje lekowe; przedawkowanie leków; szybkie podanie dożylnie leku wydłużającego QT; ciężki stan somatyczny; bradykardia; wygłodzenie; zaburzenia elektrolitowe; dostosowanie dawki leków metabolizowanych w wątrobie u pacjentów z marskością wątroby; dostosowanie dawki leków wydalanych przez nerki u pacjentów z ostrą i przewlekłą chorobą nerek²³.

3) Ocena EKG

²¹ „II generacja leków przeciwdepresyjnych i ryzyko arytmii”, Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2021, 37.

²² „Psychofarmakologia kliniczna”, 2022, str. 122

²³ „II generacja leków przeciwdepresyjnych i ryzyko arytmii”, Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2021, 37, str. 42

- Należy rozważyć wykonanie EKG przed włączeniem leku – czas pomiędzy badaniem a wyborem leku nie powinien przekraczać 1 miesiąca.
- W przypadku leków sklasyfikowanych do dużego ryzyka, należy monitorować EKG: przed włączeniem leku, następnie w warunkach szpitalnych – codziennie, szczególnie po osiągnięciu stanu stacjonarnego (steady state – po upływie 5-6 okresów półtrwania leku); później w warunkach ambulatoryjnych co 3 do 6 miesięcy²⁴ oraz kiedy wystąpią jakiegokolwiek nowe bradyarytmie, ciężka hipokaliemia lub hipomagnezemia.

4) Badania laboratoryjne

- Należy monitorować poziom elektrolitów, zwłaszcza potasu i magnezu, szczególnie u pacjentów z ciężką biegunką lub wymiotami, uzależnionych od alkoholu, dializowanych oraz przyjmujących leki wpływające na gospodarkę elektrolitową, np. diuretyki pętlowe.
- Należy monitorować czynność wątroby i lub nerek w zależności od stosowanego leku i stanu pacjenta.

5) Świadomość i edukacja pacjenta odnośnie rozpoznawania objawów wydłużenia odcinka QT: zawroty głowy, kołatanie serca, omdlenia i postępowania w przypadku ich wystąpienia.

6) Świadomość i edukacja pacjenta odnośnie ograniczeń w stosowaniu leków bez konsultacji z lekarzem lub farmaceutą, a także postępowanie w zakresie dolegliwości mogących powodować odwodnienie – w przypadku ostrej biegunki i wymiotów, nadmiernej potliwości, gorączki.

Farmaceuci mają dużą możliwość wsparcia lekarzy w zakresie oceny możliwości ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT. Analizując badania pacjenta, wyniki laboratoryjne, stosowane jednocześnie leki, a także edukując pacjenta, są w stanie zapobiec potencjalnie groźnym powikłaniom jakim jest TdP i ryzyko nagłego zgonu sercowo-naczyniowego. Kluczowe jest monitorowanie EKG, unikanie interakcji oraz stosowanie bezpiecznych alternatyw. Stosowanie algorytmów i aktualnych rekomendacji (np. CredibleMeds) znacząco zmniejsza ryzyko powikłań i pomaga w opiece farmaceutycznej nad pacjentem.

²⁴ „Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego”, 2024, M.Siwiek, J. Woroń, str. 324-329

Piśmiennictwo

1. „Podstawy interpretacji EKG – Przewodnik dla lekarzy psychiatrów”, materiał szkoleniowy firmy farmaceutycznej Lundbeck [1]
2. „Interna Szczeklika”, 2021, str.91,136 [2,4,20]
3. „Leki przeciwpsychotyczne a odstęp QT”, Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 3, str. 199 [3,6]
4. „Kardiologiczne powikłania leków przeciwdepresyjnych”; CurrProblPsychiatry, 2013, str. 271 [5,7]
5. „Psychofarmakologia Kliniczna”, 2022, str. 122, 458 [8,22]
6. „Działania niepożądane i powikłania leczenia psychotropowego”, 2024, M.Siwek, J. Woron, str. 324-329 [9,11,12,13,16,24]
7. „Niekorzystne interakcje leków. Aspekty kliniczne i prawne.”, 2020, R.Tymiński, J. Woron, str. 68 [10]
8. „Odstęp QT w zapisie EKG u osób z uzależnieniem opioidowym leczonych substytucyjnie”, Alkoholizm i Narkomania 2088, Tom 21, nr 3, str. 268 [14,15]
9. „Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej”, 2020, str.62 [17,18]
10. www.crediblemeds.org [19]
11. „II generacja leków przeciwdepresyjnych i ryzyko arytmii”, Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii, 2021, 37, str. 42 [21,23]