



Αντιψυχωτικά φάρμακα 1ης γενιάς και παράταση QT διαστήματος: μια βραχεία αναφορά

Κυζιρίδης Θεοχάρης

Ψυχίατρος, Ειδικός Νοσηλευτής Ψυχικής Υγείας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

DOI:10.5281/zenodo.439649

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αρκετά αντιψυχωτικά φάρμακα, τόσο παλαιότερα όσο και νεότερα, άτυπα σκευάσματα, αποκλείουν τους διαύλους καλίου στο μυοκάρδιο προκαλώντας παράταση της καρδιακής επαναπόλωσης. Αυτό οδηγεί σε παράταση του QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα που, με τη σειρά της, μπορεί να οδηγήσει σε μία επικίνδυνη μορφή πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes) (TdP): κλινικά μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα όπως είναι το έντονο αίσθημα παλμών και η ταχυκαρδία και να οδηγήσει ακόμη και σε αιφνίδιο θάνατο. Η πιθανότητα για αυτό φαίνεται να αυξάνεται τόσο με τη δόση όσο και με την ηλικία των ασθενών.

Από τα αντιψυχωτικά φάρμακα 1^{ης} γενιάς έχουν ενοχοποιηθεί περισσότερο η θειοριδαζίνη, η πιμοζίδη, η μεσοριδαζίνη (η οποία μεταβολίζεται σε θειοριδαζίνη), η χλωροπρομαζίνη και η αλοπεριδόλη. Σε αυτή τη βραχεία αναφορά, εστιάζουμε περισσότερο στην τελευταία αφενός γιατί είναι το συχνότερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο αυτής της κατηγορίας και αφετέρου γιατί υπάρχουν περισσότερα δεδομένα για αυτή. Επιπλέον, περιγράφουμε τις έννοιες και την κλινική σημασία της παράτασης του διαστήματος QT και της ταχυκαρδίας TdP, τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό και τη συσχέτισή τους με επιλεγμένα κλασικά αντιψυχωτικά φάρμακα.

Λέξεις Κλειδιά: Αντιψυχωτικά 1^{ης} γενιάς, Καρδιολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, Παράταση QT διαστήματος, Torsade de Pointes.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Θεοχάρης Κυζιρίδης, Αρήτης 6, 56123 Αμπελόκηποι Θεσσαλονίκης, τηλ. 6999154785, email: theocharis_kyziridis@yahoo.gr

Rostrum of Asclepius® - "To Vima tou Asklepiou" Journal

Volume 16, Issue 2 (April - June 2017)

SPECIAL ARTICLE

1st generation antipsychotic medications and QT interval prolongation: a brief report

Kyziridis Theocharis

Psychiatrist, Mental Health Nurse, AHEPA University General Hospital of Thessaloniki

DOI:10.5281/zenodo.439649

ABSTRACT

Various antipsychotic medications, both older, 1st generation and newer, atypical ones, block potassium channels in myocardium causing prolongation of cardiac repolarization. This leads to QT interval prolongation in the electrocardiogram which, in turn, may lead to a type of malignant ventricular tachycardia known as torsade de pointes (TdP): clinically, it may manifest with symptoms such as severe palpitations or tachycardia and may as well lead to sudden cardiac death. The possibility for sudden death seems to increase with dose and age increase.

Among 1st generation antipsychotics, drugs that have been implicated most include thioridazine, pimozide, mesoridazine (which is metabolized to thioridazine), chlorpromazine and haloperidol. In this brief report, we focus mainly on haloperidol for two reasons: it is the most frequently used classical antipsychotic and it has the most data available concerning its relationship with QT interval prolongation and TdP. Furthermore, we describe the meaning and the clinical relevance of QT interval prolongation and TdP tachycardia, the underlying pathophysiologic mechanism and their relationship with selected older antipsychotic medications.

Keywords: 1st generation antipsychotics, Cardiac side effects, QT interval prolongation, Torsade de Pointes.

Corresponding Author: Theocharis Chr. Kyziridis, 6 Aritis street, 56123 Ambelokipoi, Thessaloniki, tel. 6999154785, email: theocharis_kyziridis@yahoo.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος torsade de pointes (TdP) περιγράφει ένα τύπο πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας που εμφανίζεται μέσα στα πλαίσια παράτασης του QT διαστήματος (Εικόνα 1).¹ Μπορεί να προκληθεί από διάφορα φάρμακα τα οποία παρατείνουν την καρδιακή επαναπόλωση² ενώ υπάρχουν επιπλέον και αρκετοί άλλοι παράγοντες κινδύνου (Πίνακες 1 και 2).^{1,3}

Η παράταση του διαστήματος QT προδιαθέτει σε εκδήλωση κοιλιακής ταχυκαρδίας TdP και κοιλιακής μαρμαρυγής που, με τη σειρά τους, μπορούν να οδηγήσουν σε παροδική και αναστρέψιμη συγκοπή, καρδιακή ανακοπή ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.⁴ Παρά το γεγονός ότι η ακριβής σχέση μεταξύ παράτασης QT διαστήματος και κινδύνου TdP δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη, η πρώτη αποτελεί τον καλύτερο κλινικό δείκτη κινδύνου για εκδήλωση TdP.⁵

Το διάστημα QT και η κλινική σημασία του

Το διάστημα QT είναι η ηλεκτροκαρδιογραφική (ΗΚΓ) αναπαράσταση της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης. Στο ΗΚΓ ξεκινά από την αρχή του επάρματος QRS και περατώνεται στο τέλος του κύματος T.³ Αυτό το διάστημα, το οποίο αυξάνεται με την ηλικία, αποτελεί δείκτη της διάρκειας του δυναμικού δράσης

του κυττάρου και ποικίλει με τον καρδιακό ρυθμό, γι' αυτό τον λόγο θα πρέπει να υπολογίζεται το διορθωμένο διάστημα QT (QTc).⁶ Αύξηση του καρδιακού ρυθμού ελαττώνει το διάστημα και έτσι πολλά φάρμακα, τα οποία το παρατείνουν, μεταβάλλουν τελικά τον καρδιακό ρυθμό.⁷

Σε άτομα άνω των 55 ετών, έστω και οριακή αύξηση του QTc διαστήματος έχει συσχετισθεί με στατιστικά μη σημαντική αύξηση του κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ενώ μεγαλύτερη παράταση του διαστήματος οδηγεί σε αύξηση αυτού του κινδύνου κατά 150% αλλά απαιτείται μεγάλο διάστημα παρακολούθησης για να γίνουν εμφανείς αυτοί οι κίνδυνοι.⁸

Σύμφωνα με τις οδηγίες του 2015 από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία τα ανώτερα και κατώτερα όρια του QTc είναι ίδια για άνδρες και γυναίκες: 480 ms και 360 ms αντιστοίχως.⁶ Παράλληλα, φαρμακοεπαγόμενη αύξηση του QTc διαστήματος ≥ 30 ms θεωρείται ότι πρέπει να εγείρει ανησυχία, ενώ αύξηση ≥ 60 ms υποδεικνύει σημαντικό κίνδυνο.⁹

Η παρατήρηση παράτασης του QT διαστήματος κατά τη διάρκεια της αγωγής με ένα φάρμακο (ακόμη και μη καρδιολογικό) πρέπει να οδηγεί σε αυξημένη κλινική υποψία φαρμακοεπαγόμενου συνδρόμου μακρού QT. Το τελευταίο ορίζεται ως η παράταση του QT/QTc διαστήματος πάνω από τα



φυσιολογικά λόγω άμεσης φαρμακολογικής δράσης στα μυοκαρδιακά κύτταρα. Παρ' όλα αυτά, είναι πολλές φορές δύσκολο να διακριθεί στην κλινική πράξη αν η παράταση οφείλεται στην άμεση δράση του φαρμάκου στο μυοκάρδιο ή σε άλλους ιστούς ή όργανα, πλην του μυοκαρδίου.¹⁰

Αντιψυχωτικά 1^{ης} γενιάς και παράταση QT διαστήματος

Πολλά αντιψυχωτικά φάρμακα, τόσο από τα παλαιότερα κλασικά όσο και από τα νεότερα άτυπα σκευάσματα, έχουν σχετισθεί με παράταση του QTc διαστήματος και αύξηση του κινδύνου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (Πίνακες 3 και 4).¹¹ Ο υπεύθυνος παθοφυσιολογικός μηχανισμός φαίνεται να είναι η αναστολή των IKr διαύλων καλίου που εμποδίζει την προς τα έξω κίνηση του καλίου οδηγώντας σε παράταση της καρδιακής επαναπόλωσης. Επιπλέον, αυτά τα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν το ανθρώπινο γονίδιο ether-a-go-related (hERG).³

Αυτός ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, που φαίνεται ότι είναι μάλλον δοσοεξαρτώμενος, ^{12, 13, 14} εμφανίζεται με συχνότητα 2,9 περιστατικών ανά 1000 ασθενείς-έτη και είναι κατά 15 περίπου φορές μεγαλύτερος του κινδύνου θανάτου από ακοκκιοκυτταραιμία που επάγει η κλοζαπίνη.¹⁵ Επιπλέον, φαίνεται ότι ο κίνδυνος θανάτου σε ηλικιωμένους που λαμβάνουν αντιψυχωτικά είναι 1,6-1,7 φορές

υψηλότερος (σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο), και μέσα στις αιτίες αυτές περιλαμβάνονται η καρδιακή ανεπάρκεια και ο αιφνίδιος θάνατος.^{16,17}

Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αντιψυχωτικού φαρμάκου που σχετιζόταν με παράταση του QTc διαστήματος ήταν η σερτινδόλη: η παράταση που προκαλούσε ήταν δοσοεξαρτώμενη και είχε οδηγήσει σε εξαιρετικά υψηλό αριθμό αιφνίδιων καρδιακών θανάτων. Σε μικρότερο βαθμό είχαν κινήσει την κλινική υποψία παλαιότερα αντιψυχωτικά φάρμακα (θειοριδαζίνη, μεσοριδαζίνη, πιμοζίδη), αν και, για τα περισσότερα παλαιά αντιψυχωτικά, δεν έχει διερευνηθεί συστηματικά η σχέση μεταξύ δόσης φαρμάκου και συγκέντρωσής του στο πλάσμα αφενός, και επίδρασης στο διάστημα QTc αφετέρου.³ Κατά συνέπεια, δεν είναι επακριβώς γνωστή η συχνότητα παράτασης του διαστήματος με τα αντιψυχωτικά 1^{ης} γενιάς.^{18,19}

Από αυτά τα αντιψυχωτικά, η πιμοζίδη και η θειοριδαζίνη θεωρείται ότι είναι περισσότερο πιθανό να οδηγήσουν σε παράταση του QTc διαστήματος. Για την πρώτη, μόνο στο Ηνωμένο Βασίλειο, μεταξύ 1971 και 1995 καταγράφηκαν 16 θάνατοι και 24 σοβαρά καρδιακά προβλήματα.²⁰ Οι ασθενείς αυτοί φαίνεται ότι συχνά λάμβαναν υψηλές δόσεις πιμοζίδης ή ταυτόχρονη αγωγή με άλλα νευροληπτικά φάρμακα. Πιθανώς, λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής στο πλάσμα,

που ποικίλει, η ταχεία αύξηση της δόσης είχε προκαλέσει τοξικότητα λόγω της άθροισης του φαρμάκου.²¹

Η δεύτερη είναι το φάρμακο που παρατείνει περισσότερο το σχετικό διάστημα και σχετίζεται πιο πολύ με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι δοσοεξαρτώμενες,^{12, 20, 22, 23} κάτι που οδήγησε στην απόσυρσή του από αρκετές χώρες. Είναι ισχυρός αποκλειστής του διαύλου καλίου και πιο τοξικό από άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα σε υπερδοσολογία.^{24, 25}

Έχει βρεθεί να αυξάνει το QTc κατά περίπου 3-35 ms, τον κίνδυνο παράτασής του κατά 5 φορές και τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου κατά 3-5,5 φορές, σε σύγκριση με τη μη χρήση αντιψυχωτικών φαρμάκων.^{13, 20, 22, 23, 26} Δόσεις μεγαλύτερες των 100 mg ημερησίως φαίνεται να ενοχοποιούνται περισσότερο.²⁴

Η θειοθιξένη έχει αναφερθεί να αυξάνει τον κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου κατά 4,2 φορές,¹³ ενώ η περφαιναζίνη είναι πολύ λιγότερο πιθανό να παρατείνει το QTc και κατά πολύ λιγότερο (1,4 ms).²⁷

Από τα αντιψυχωτικά 1^{ης} γενιάς, αυτά που συνήθως χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η χλωροπρομαζίνη και, κυρίως, η αλοπεριδόλη. Η πρώτη έχει σχετισθεί με αύξηση του κινδύνου αιφνιδίου καρδιακού θανάτου κατά 3,6 φορές¹³ σε δόσεις υψηλές, συνήθως πάνω από 2000 mg ημερησίως.²⁸

Για την αλοπεριδόλη, που χρησιμοποιείται σε ευρεία βάση και σήμερα, οι πληροφορίες που διαθέτουμε είναι πολύ περισσότερες και οι ενδείξεις συσχέτισής της με παράταση του QTc διαστήματος, αρρυθμίες και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σημαντικές.²⁰ Η αύξηση που προκαλεί στο QTc είναι περίπου 4-7 ms και στον κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου 1,9 φορές.^{13, 20, 22} Σε χαμηλές (περίπου 5 mg ημερησίως) και μέτριες (5-20 mg ημερησίως) δόσεις δεν φαίνεται να ασκεί ιδιαίτερη επίδραση στο QTc, κάτι που συμβαίνει σε υψηλότερες δόσεις (> 20 mg ημερησίως) ή σε υπερδοσολογία. Επιπλέον, αυξημένος κίνδυνος υπάρχει με αυξημένη δόση του φαρμάκου όταν χορηγείται ενδοφλεβίως.²¹ Η ενδοφλεβίως χορηγούμενη δρομπεριδόλη, μια βουτυροφαινόνη με χημική δομή παρόμοια της αλοπεριδόλης, έχει επίσης φανεί να προκαλεί δοσοεξαρτώμενη παράταση του QTc διαστήματος από 37 έως 59 ms.²⁹

Συζήτηση-συμπεράσματα

Το διάστημα QT αποτελεί την ηλεκτροκαρδιογραφική αναπαράσταση της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης και είναι δείκτης της διάρκειας του δυναμικού δράσης του κυττάρου. Ποικίλει με τον καρδιακό ρυθμό, γι' αυτό τον λόγο θα πρέπει να υπολογίζεται το διορθωμένο διάστημα QT (QTc). Η παράταση του διαστήματος QT προδιαθέτει σε εκδήλωση μιας μορφής κοιλιακής ταχυκαρδίας (Torsade de Pointes)



(TdP) που, με τη σειρά της, μπορεί να οδηγήσει σε παροδική και αναστρέψιμη συγκοπή, καρδιακή ανακοπή ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Αυτή η μορφή αρρυθμίας μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες, μεταξύ των οποίων και φάρμακα τα οποία παρατείνουν την καρδιακή επαναπόλωση.

Πολλά αντιψυχωτικά φάρμακα έχουν σχετισθεί με παράταση του QTc διαστήματος και αύξηση του κινδύνου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, που φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη. Από τα παλαιότερα αντιψυχωτικά φάρμακα, με αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια έχουν σχετισθεί περισσότερο η θειοριδαζίνη, η μεσοριδαζίνη, η πιμοζίδη, η χλωροπρομαζίνη και η αλοπεριδόλη. Για την τελευταία διαθέτουμε και τις περισσότερες πληροφορίες αναφορικά με την επίδραση στο διάστημα QTc και στον κίνδυνο εκδήλωσης TdP. Με δεδομένο ότι, παρόλο που διαθέτουμε πολλά νεότερα σκευάσματα, η αλοπεριδόλη είναι πολύ χρήσιμο φάρμακο που εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη, απαιτείται αυξημένη φαρμακοεπαγρύπνηση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the unpredictable. Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(13): 1639-1650.

2. Patane S, Marte F, Di Bella G. QT interval prolongation and torsade de pointes. *Int J Cardiology* 2009; 131: e51-e53.
3. Gardner DM, Teehan MD. Antipsychotics and their side effects. Cambridge University Press, Cambridge, 2011.
4. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, Lehmann MH, Peterson DR, Hall WJ et al. Modulating effects of age and sex on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(1): 103-109.
5. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, Toft E, Taylor D, Meyer JM. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS Drugs* 2011; 25(6): 473-490.
6. Tse G, Chan YWF, Keung W, Yan BP. Electrophysiological mechanisms of long and short QT syndromes. *IJC Heart & Vasculature* 2017; 14: 8-13.
7. Goldfrank LR, Flomenbaum N. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th edition. Medical Publishing Division, New York: McGraw-Hill, 2006.
8. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population

-
- of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2): 362–367.
9. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* 2003; 74(3): 291–306.
10. Katoh T. Clinical Background and evaluation of drug-induced prolongation of QT interval. *J Arrhythmia* 2009; 25(2): 56-62.
11. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289(16): 2120–2127.
12. 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): 225–235.
13. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(12): 1161–1167.
14. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, Jong GW, Herre Kingma J et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004; 164(12): 1293–1297.
15. Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death – how should we manage the risk? *N Engl J Med* 2009; 360(3): 294–296.
16. US Food and Drug Administration. Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. US Food and Drug Administration, 2009.
17. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353(22): 2335–2341.
18. Liu BA, Juurlink DN. Drugs and the QT interval – caveat doctor. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1053–1056.
19. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158(11): 1774–1882.
20. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002; 62(11): 1649–1671.
21. Ferrier N. Torsade de pointes and sudden death. In Haddad P, Dursun S, Deakin B (eds). *Adverse syndromes and psychiatric drugs. A clinical guide.* Oxford University Press, Oxford, 2004: 51-68.
22. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves 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(1): 62–69.
23. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355(9209): 1048–1052.
24. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than other neuroleptics. *Clin Toxicol* 1995; 33(3): 199–204.
25. Drolet B, Vincent F, Rail J, Chahine M, Deschenes D, Nadeau S et al. Thioridazine lengthens repolarization of cardiac ventricular myocytes by blocking the delayed rectifier potassium current. *J Pharmacol Exp Therap* 1999; 288(3): 1261–1268.
26. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002; 180(6): 515–522.
27. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12): 1209–1223.
28. Warner JP, Barnes TRE, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93(4): 311–313.
29. Lischke V, Behne M, Doelken P, Schledt U, Probst S, Vettermann J. Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg* 1994; 79(5): 983–986.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για αρρυθμίες που σχετίζονται με παράταση του διαστήματος QTc³

Ηλικία	
Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων	<p><i>Φαρμακοδυναμικές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Συνεργική δράση φαρμάκων <p><i>Φαρμακοκινητικές</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Συγχορήγηση με αναστολείς μεταβολισμού και απέκκρισης
Ηλεκτρολυτικές διαταραχές	<p><i>Υποκαλιαιμία</i></p> <p><i>Υπομαγνησισαιμία</i></p> <p><i>Υπασβεστιαιμία</i></p>
Νεφρική νόσος	
Χρήση διουρητικών	
Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό	<p><i>Συγκοπής</i></p> <p><i>Αιφνίδιου ανεξήγητου θανάτου</i></p> <p><i>Αρρυθμίας</i></p> <p><i>Καρδιακής νόσου</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Στηθάγχης • Καρδιακής ανεπάρκειας • Υπερτροφίας κοιλιών <p><i>Βραδυκαρδίας</i></p> <p><i>Συγγενούς συνδρόμου μακρού QT</i></p> <p><i>Προβλημάτων νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας</i></p>
Σωματική καθήλωση	
Χρήση ουσιών	
Χρήση πολλαπλών φαρμάκων που μπορούν να οδηγήσουν σε παράταση του QTc διαστήματος	



Πίνακας 2. Κλινικά σενάρια για εμφάνιση κινδύνου TdP¹

- ✓ Συγχορήγηση με άλλο φάρμακο που παρατείνει το διάστημα QT
- ✓ Συγχορήγηση με διουρητικό φάρμακο που προκαλεί υποκαλιαιμία
- ✓ Συγχορήγηση με φάρμακο που αποκλείει τον μεταβολισμό φαρμάκων που προκαλούν παράταση του QT
- ✓ Εκδήλωση νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενή που λαμβάνει φάρμακο που παρατείνει το QT διάστημα που υφίσταται νεφρική κάθαρση (πχ., σοταλόλη)
- ✓ Εκδήλωση ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενή που λαμβάνει φάρμακο που παρατείνει το QT διάστημα που υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό (πχ., μεθαδόνη)
- ✓ Εκδήλωση εμέτων ή διάρροιας που οδηγούν σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι οποίες ενισχύουν τις δράσεις φαρμάκων που παρατείνουν το QT διάστημα, όπως αντιεμετικά ή αντιβιοτικά
- ✓ Μακροχρόνια θεραπεία με αναστολέα αντλίας πρωτονίων που οδηγεί σε υπομαγνησιαιμία και/ή υποκαλιαιμία
- ✓ Θεραπεία με β-αποκλειστή ή ιβαμπραδίνη που επιβραδύνει τον καρδιακό ρυθμό και έτσι παρατείνει το διάστημα QT
- ✓ Ταχεία αύξηση σε υψηλά επίπεδα της δόσης φαρμάκου που παρατείνει το QT διάστημα, λόγω μη ικανοποιητικής κλινικής απόκρισης (πχ., μεθαδόνη)
- ✓ Κατάθλιψη που έχει οδηγήσει σε φαρμακευτική απόπειρα με τοξικές δόσεις παραγόντων που παρατείνουν το QT (πχ., αντιψυχωτικά και αντικαταθλιπτικά)

Πίνακας 3. Αντιψυχωτικά φάρμακα που είναι γνωστό ή για τα οποία υπάρχει αυξημένη υποψία πρόκλησης παράτασης QTc διαστήματος¹¹ (με πλάγια γράμματα επισημαίνονται τα αντιψυχωτικά 1^{ης} γενιάς)

Πολύ πιθανό (πάνω από 50% των ερωτηθέντων δήλωσαν ότι πάντα θα έκαναν ΗΚΓ έλεγχο πριν την έναρξη του φαρμάκου)	Πιθανό (40-49% των ερωτηθέντων δήλωσαν ότι πάντα θα έκαναν ΗΚΓ έλεγχο πριν την έναρξη του φαρμάκου)	Πιθανό σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (πάνω από 40% των ερωτηθέντων δήλωσαν ότι πάντα θα έκαναν ΗΚΓ έλεγχο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου)
<i>Θειοριδαζίνη</i>	<i>Πιμοζίδη</i> <i>Ζιπρασιδόνη</i>	<i>Χλωροπρομαζίνη</i> <i>Αλοπεριδόλη</i> <i>Ολανζαπίνη</i> <i>Ρισπεριδόνη</i>

Πίνακας 4. Επιλεγμένα φάρμακα που επιβραδύνουν την απέκκριση παραγόντων που παρατείνουν το διάστημα QTc¹¹

Φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QTc	Φάρμακα που αναστέλουν την κάθαρση παραγόντων που παρατείνουν το QTc διάστημα
Αλοπεριδόλη	Φλουοξετίνη, βενλαφαξίνη
Πιμοζίδη	Ερυθρομυκίνη
Θειοριδαζίνη	Παροξετίνη

Εικόνα 1. ΗΚΓ μορφή torsade de pointes¹

