

ANTIPSZICHOTIKUS HATÁSÚ GYÓGYSZEREK KARDIÁLIS MELLÉKHATÁSAI: RITMUSZAVAROK ÉS A HIRTELEN SZÍVHALÁL HATÁSMECHANIZMUSA

Kecskeméti Valéria

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

Érkezett: 2004. 01. 23. Elfogadva: 2004. 03. 06.

ÖSSZEFOGLALÁS

A tanulmány összefoglalja azokat az adatokat, klinikai tanulmányokat, amelyek az antipszichotikumok kardiális mellékhatásaira utalnak. Az EKG-n meghosszabbodott QT tartam, sajátságos kamrai tachycardia, torsades de pointes (TdP) jelentkezik és az esetek egy részében hirtelen szívhalál következhet be. Az antipszichotikumok okozta, sokszor fatális ritmuszavar mechanizmusának hátterében a gyógyszerek által a szív késői egyenirányító K^+ csatornára gyakorolt gátló hatás áll. A szerző áttekinti a különböző antipszichotikumok K^+ csatorna gátlóképességére, a QT szakasz megnyúlás mértékére és a terápiás vérszintre vonatkozó adatokat és arra a következtetésre jut, hogy a forgalomban lévő antipszichotikumok közül a quetiapin, az olanzapin és a risperidon esetében található a legnagyobb különbség a K^+ csatorna gátláshoz szükséges koncentráció és a terápiás vérszint között, míg a thioridazin esetében ez a különbség igen kicsi. A tanulmány részletezi azokat a körülményeket (betegségek, ionháztartás zavara, öröklött gén eltérések, gyógyszerkölcsönhatások), melyek módosíthatják az antipszichotikumok nagy részére jellemző K^+ csatorna gátlás, a QT megnyúlás mértéke és a TdP közötti szoros összefüggést és így az egyénben arrhythmia iránti érzékenységváltozást okozhatnak. Ennek alapján a közlemény a pszichiátriai betegek krónikus kezelése során kialakuló gyógyszerkölcsönhatásokra is fel kívánja hívni a figyelmet.

KULCSSZAVAK: antipszichotikumok, neuroleptikumok, szívhatások, QT meghosszabbodás, kamrai tachycardia, torsades de pointes, K^+ csatornák

CARDIAC EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS: MECHANISM OF ARRHYTHMIA AND SUDDEN DEATH

The review summarizes experimental and clinical data showing the cardiac side effects of antipsychotic drugs. Some antipsychotics may correlate with prolongation of QT interval, induce ventricular tachycardia, torsades de pointes, TdP, and sudden death. The author surveys the cellular actions of the drugs, the electrophysiological mechanisms and the recent data referring the drug's effects on ionic currents, mainly potassium currents. Most antipsychotics are associated with the inhibition of delayed rectifier K^+ channels. Comparing the potency on K^+ channel inhibition and the prolongation of the QT interval with the therapeutic plasma levels of the drugs, the difference between the inhibitory potency and the therapeutic dose is the highest in the case of quetiapine, olanzapine and risperidone, while thioridazine shows the smallest difference. All drugs that cause TdP prolong the QT interval and inhibit the K^+ rectifier channel, but the relationship is not precise. Some additional cellular effects of particular agents, modulating conditions, factors (diseases, electrolytes disturbances, genetic damage, drug interactions) make the individual vulnerable to arrhythmia. The paper highlights drug interactions causing risk of arrhythmia during chronic treatment of psychiatric patients.

KEYWORDS: antipsychotic drugs, neuroleptics, cardiac effects, QT prolongation, ventricular tachycardia, TdP, potassium channels

BEVEZETÉS

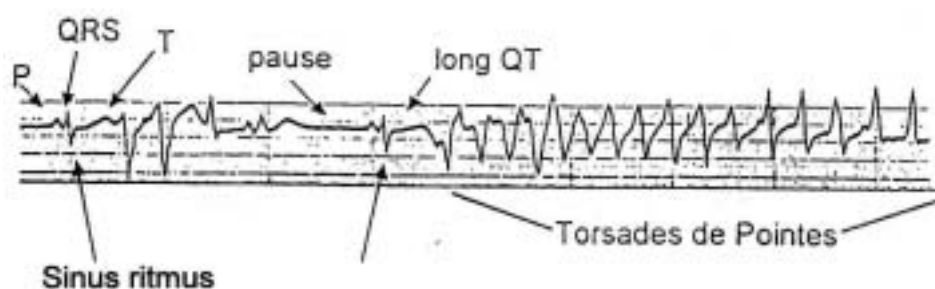
Régóta ismert, hogy a pszichotrop gyógyszerek, különösen az antidepresszánsok és az antipszichotikumok ritmuszavarokat és hirtelen szívhalált okozhatnak (1-3). A leggyakoribb EKG eltérések, a QT tartam megnyúlásában és polimorf kamrai tachyarrhythmia, torsades de pointes (TdP) formájában jelentkeznek (4-6). Bár a fenotiazinok EKG eltérést okozó hatását már régen megfigyelték (7-8) és a thioridazin esetében 1963-ban először számoltak be hirtelen szívhalálról (2), a pszichiáterek csak sokkal később szembesültek ezzel a problémával. 1996-ban az atípusos sertindol nem került regisztrálásra az Egyesült Államokban, mert alkalmazása során 12 esetben váratlanul bekövetkezett és megnyúlt QT_c tartammal járó szívhalált észleltek (9-10). 1998-ban Angliában súlyos arrhythmia jelentkezése miatt a Committee on Safety of Medicine javaslatára a gyártó cég kivonta a forgalomból a szert (11). 2000-ben számos országban a rég óta alkalmazott thioridazin hosszú QT tartamot és súlyos kamrai arrhythmia okozó hatásaira hívták fel a figyelmet és a javallatokban korlátozást ajánlottak (12). Hasonló megszorításra, illetve részleges forgalomból történő kivonásra került sor a droperidol esetében is Nagy-Britanniában (13). Az egyre szaporodó megfigyelések és az ezeket összefoglaló, valamint a hatásmechanizmusra irányuló tanulmányok sora arra mutat, hogy a pszichiátriában alkalmazott gyógyszerek kardiális mellékhatásai elsősorban a betegellátás szempontjából, de az új, preklinikai fázisban lévő gyógyszerek biztonsági mutatói (benefit/risk arány) szempontjából is meghatározó jelentőségűek (5-6,14-19). Jelen munkában a neuroleptikumok kardiális mellékhatásaira, ezek hatásmechanizmusára, a kamrai arrhythmia, a megnyúlt QT tartam és az ioncsatornákra bekövetkező hatások közötti összefüggésekre kívántuk irányítani a figyelmet.

ANTIPSZICHOTIKUMOK ÉS A TORSADE DE POINTES (TdP)

A TdP rosszidulató kamrai arrhythmia, amely szinkopéval és hirtelen halállal társulhat és a szokásos antiarrhythmias szerekre rezisztens. A ritmuszavar megnyúlt QT tartammal, bizarr T hullám eltérésekkel (T hullám lelapulás, hasadtság) járó, orsószzerű, polimorf kamrai tachycardia képét mutatja (1. ábra). Ezt a jellegzetes arrhythmia először Dessertenne és mtsai írták le és az antiarrhythmias hatású kinidin alkalmazásakor is észlelték (20-21). A TdP részét képezi a hosszú QT szindrómának (a szinkopén kívül még görcsökkel is járó állapot), mely elsődleges vagy veleszületett, illetve másodlagos, jatrogén lehet (22-24). A veleszületett forma ritka, családi megbetegedés, mely az ioncsatornákat (Na⁺ és K⁺) kódoló gének zavarának a következménye (22-23,25). Az idiopathiás, jatrogén hosszú QT szindrómát kóros állapotok (ischaemia, ionháztartás zavarai stb.), valamint kardiális (antiarrhythmias szerek) és különböző, nem kardiális hatású gyógyszerek egyaránt okozhatják. Ez utóbbiakra elsőként a második generációs antihisztamin hatású terfenadin és astemizol forgalomból történő kivonása, illetve korlátozása (26,5) hívta fel a figyelmet. A különböző gyógyszerek okozta hosszú QT szindróma fontosságát nagyon sok összefoglaló közlemény (6,22-23,14-16,27) hangsúlyozza. 2000-ben pedig Woosley és Franz internetes fórumot hoztak létre (International Registry for Drug-Induced Arrhythmias) az antiarrhythmias és nem antiarrhythmias gyógyszerek okozta kamrai arrhythmia bejelentésére, nyilvántartására és az adatok egységes feldolgozására (www.qt drugs.org). 2002-ben megjelent összefoglaló munkájában de Ponti szintén a hosszú QT szindrómát okozó gyógyszerek nyilvántartásának állandó és folyamatos bővítését javasolta (15).

Az első antipszichotikum okozta ritmuszavarral kapcsolatos hirtelen szívhalált 1963-ban thio-

1. ábra. A QT tartam megnyúlása és a torsades de pointes típusú kamrai tachycardia bipoláris végtagi EKG-n



ridazin kezelés során észlelték 2 beteg esetében és 26 esetben számoltak be T hullám eltérésekről (2). A régebbi neuroleptikumok esetében a fenotiazinok közül a chlorpromazinról, prochlorperazinról, trifluoperazinról, fluphenazinról, mesoridazinról, az egyéb szerkezetűek közül a pimozidról, haloperidolról, droperidolról, sulpiridről bizonyosodott be, hogy megnövelik az QT tartamot (28-30). Két nagy, 24.158 esetet feldolgozó klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a neuroleptikum- és antidepresszáns terápia során a leggyakrabban a fenotiazinok, ezek közül is a thioridazin okozott TdP-t és hirtelen szívhalált, míg a triciklikus antidepresszánsok, bár megnyújtották a QT tartamot, de elenyésző mértékben váltottak ki ilyen hatást (29,31). A pimozid, haloperidol, droperidol, sulpirid terápiás dózisban szintén megnyújtotta a QT tartamot, TdP-t váltott ki és hirtelen szívhalált okozott, de ez a thioridazinnal összehasonlítva sokkal kisebb százalékban következett be (30-34). Ezeket az adatokat nagymértékben megerősíti az Egyesült Államokban végzett 481.744 beteg 6 éves adatát feldolgozó, retrospektív vizsgálat (35).

Az új, atípusos neuroleptikumok bizonyos esetekben nagyobb hatékonysággal és sokkal kevesebb mellékhatással rendelkeznek, és ez az alapja a modern terápiában való részvételüknek. Ezen vegyületek közül végérvényesen a sertindolról bizonyosodott be, hogy megnyújtotta a QT tartamot, TdP-t vagy nem fatális egyéb ritmuszavart okozott és váratlan halálhoz vezetett (9-10,36). A gyógyszer ennek alapján nem került törzskönyvezésre az Egyesült Államokban, illetve vonták ki a forgalomból Nagy-Britanniában (10-11). A többi atípusos antipszichotikum (olanzapin, quetiapin, risperidon) kisebb mértékű QT tartam megnövekedést okozott (37). Risperidon túldozírozás esetén a betegek nagy százaléka tünetmentes maradt (42), bár egy esetben, risperidon terápia során kamrai ritmuszavarral nem járó szívhalálról számoltak be (38). Az egyik legújabb atípusos neuroleptikum, a ziprasidon, az olanzapinhez és risperidonhoz képest nem okoz súlygyarapodást, hiperlipidemiát és vércukorszint emelkedést, de az előbbieknél jobban megnyújtja a QT tartamot (39). Bár a forgalomba hozatalhoz szükséges klinikai vizsgálatok során nem észleltek súlyos kamrai ritmuszavart, széleskörű, nagy számú beteg esetén történő alkalmazásakor indokolt a nagyfokú óvatosság (5). Az atípusos neuroleptikumok közül a clozapin, a jól ismert agranulocytosist okozó mellékhatásán kívül, súlyos cardiomyopathiához vezető myocarditist és sinus tachycardiát

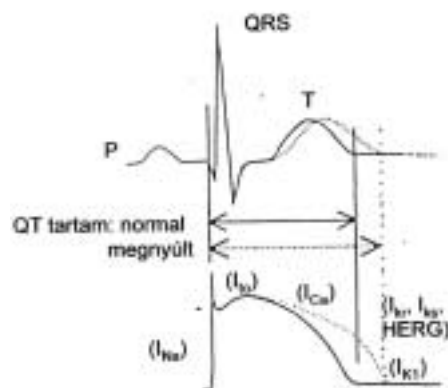
val járó ritmuszavart okozott (40-43). Ezen hatások háttérben immunológiai és vegetatív/paraszimpatikus rendszerben bekövetkező változások állnak (40,43).

Nagyon, fontos és még nem eldöntött kérdés az, hogy mennyire szoros összefüggés van a pszichiátriai kórképek és a gyakori szívhalál, illetve a QT tartamot megnyújtó hatás, a TdP fellépés és a hirtelen szívhalál között. Ruschena és mtsai (44), valamint Brown és mtsai (45) statisztikailag nagyobb halálozási gyakoriságot találtak szkizofrénias betegeknél, ami megnehezítheti a neuroleptikumok és a hirtelen szívhalál közötti, szoros összefüggés bizonyítását.

A QT TARTAM MEGHOSSZABBODÁSÁT ELŐIDÉZŐ MECHANIZMUSOK

A QT tartam magában foglalja mind a depolarizációs, mind a repolarizációs folyamatokat. A Q hullám a kamrai depolarizációt, a T hullám a repolarizációt tükrözi. Miután a QT tartam függ a szívfrekvenciától, általában a frekvenciára számított QT tartamot (QT_c) vizsgálják. A kamrai depolarizáció a gyors Na^+ beáramlás, a befelé irányuló Na^+ áram következménye, az EKG-n ezt a QRS tartam jelzi. A repolarizáció igen bonyolult, több ionáram egymás utáni vagy egyidejű működésének az eredménye (2. ábra). A kezdeti repolarizációért a kifelé irányuló átmeneti K^+ áram (I_{to}), míg a pla-

2. ábra. A felszíni EKG QT tartamának és az akciós potenciál lefutásának időbeli összefüggése



Az akciós potenciál különböző fázisát meghatározó ionáramok: a depolarizációs fázisért a gyors befelé irányuló Na^+ áram (I_{Na}); a kezdeti repolarizációs és plateau fázisért a kifelé irányuló, átmeneti K^+ áram (I_{to}), valamint a lassú, befelé irányuló Ca^{2+} áram (I_{Ca}); a repolarizációs fázis nagy részéért a kifelé irányuló, késleltetett egyenirányító K^+ áram gyors és lassú komponense (I_{Kr} , I_{Ks}); végül a terminális repolarizációért és a nyugalmi potenciál szintjéért a befelé egyenirányító K^+ áram (I_{K1}) a felelős. A HERG, a human ether a-go-go gén által kódolt, főleg I_{Kr} -t vezető csatorna

tó fázisért a befelé irányuló, lassú Ca^{2+} áram a felelős. A repolarizáció további, legnagyobb részét a kifelé irányuló késői egyenirányító K^+ áram gyors és lassú komponense (I_{Kr} , I_{Ks}) határozza meg, főleg a I_{Kr} árammal jellemezhető a human ether a go-go (HERG) gén által kódolt csatorna is, végül a repolarizáció végső szakaszáért és a nyugalmi potenciálért a befelé egyenirányító K áram (I_{K1}) a felelős. A fenti ionáramok részvétele a repolarizáció kialakításában igen eltérő lehet a különböző szívreszekben (pitvar, kamra) és speciésen. A QT tartam meghosszabbodás nem kizárólagos jele a repolarizációs fázisra történő hatásoknak, mert a kamrai ingerület vezetés sebessége szintén befolyásolja ezt a paramétert, itt utalnék az I. típusú (Na^+ csatorna gátló) antiarrhythmias hatású szerek QRS és QT megnyújtó hatására (46). Hasonló hatás figyelhető meg a triciklikus antidepresszánsok esetében, amely egyaránt a Na^+ és a K^+ csatornákra kifejtett gátló hatás eredménye (19). Az I_{Kr} áramot vezető K^+ csatorna működését gátló vegyületek nagyon gyakran QT_c tartam meghosszabbodást, TdP-t okoznak, mely utóbbi néha szívhalálhoz vezethet (24). Nincs azonban szoros összefüggés a fenti hatások között. A QT_c tartam meghosszabbodását előidéző szerek nem mindegyike okoz TdP-t; pl. az amiodaron, a III. típusú antiarrhythmias szerek jellegzetes képviselője jelentős QT_c tartam növekedést váltott ki, TdP jelentkezése nélkül. Az L-típusú Ca^{2+} csatorna gátló verapamil szintén előidézhetheti a QT_c tartam meghosszabbodását, de csak nagyon elenyésző esetben számoltak be TdP jelentkezéséről (47). Nincs összefüggés a QT_c tartam megnövekedése és a szerek dózisa között. A fenti, verapamil QT_c tartamot megnövelő hatása arányos volt a plazmakoncentrációval (47,48), míg sok esetben a QT_c tartam megnyúlás már normál, terápiás vérszintnél is jelentkezik (49). Az utóbbi esetben minden bizonnyal egyéb faktorok (hypokalemia/ hypomagnesia, szív kóros állapota, diabetes, májbetegségek, öröklött genetikai eltérés) csökkenthetik az egyén repolarizációs rezerv kapacitását és így megnövelhetik a proarrhythmias hatékonyságot még a kis dózisz szernél is (15,16).

SEJT ELEKTROFIZIOLÓGIAI HATÁSOK

A legtöbb neuroleptikum megnöveli az akciós potenciál (AP) tartamát és csökkenti az I_{Kr} -t, de néhány vegyület, pl. a chlorpromazin és a haloperidol gátolja a Na^+ és Ca^{2+} csatornát is (50). Ez a hatás a szív állapotától függően antiarrhythmias vagy proarrhythmias hatást eredményezhet. Munkacso-

portunk kimutatta, hogy a risperidon, koncentrációtól függően mind a tengerimalac, mind a kutya kamrai szívsejtjein növelte az AP tartamát, különösen a késői repolarizációs fázist (az 50 és 90%-os repolarizációs időt), de nem befolyásolta az AP többi paraméterét (51). Megerősítettük, hogy a haloperidol hasonló hatást fejtett ki, azzal a különbséggel, hogy a Na^+ csatorna indirekt indikátorának tekintett depolarizációs fázis maximális sebességét (V_{max}) is gátolta. A risperidon, koncentrációtól függően gátolta az I_{Kr} -t, anélkül, hogy a többi áramkomponensre hatott volna. A gátlás mértéke megegyezik az irodalmi adatokkal és közepes erősségűnek tekinthető (51) (I. táblázat). Az antipszichotikumok AP tartamot befolyásoló hatása egyrészt függ a repolarizációt meghatározó kifelé és befelé irányuló áramok egyensúlyától, másrészt az illető vegyület ionáram komponensét befolyásoló aktivitásától. Az I. táblázat összefoglalja a leggyakoribb típusos és atípusos neuroleptikumok hatását a Na^+ , Ca^{2+} és a két legfontosabb (I_{Kr} és I_{to}) K^+ áramra, a gátlás (az 50%-os gátlás koncentrációja, az IC_{50} alapján) erősségének figyelembe vételével. A haloperidol és droperidol megnövelte a kamrai sejtek AP tartamát, de a haloperidol K^+ áramra bekövetkező gátló hatása sokkal erőteljesebb, mint a droperidolé és azonkívül a haloperidol nagyobb koncentrációban még a Na^+ és Ca^{2+} csatornát is bénítja (50,52-57). A régebbi neuroleptikumok közül még a pimozid fejtett ki erőteljes gátló hatást az I_{Kr} -re (54-55,58), de a leghatékonyabb I_{Kr} gátló vegyületnek a thioridazin bizonyult, amely még a többi K^+ áram komponensre (I_{to}) és a Na^+ csatornára is hatott (54,58-59,62). Az új, atípusos antipszichotikumok közül a sertindol váltotta ki a legerősebb gátló hatást a K^+ áram komponensekre (I_{Kr} , I_{to}), a risperidon és ziprasidon közepes erősségű I_{Kr} gátló szernek bizonyult, míg az olanzapin és quetiapin gyenge gátló hatást fejtettek ki (54,58,60,51,61). Összehasonlították 7 neuroleptikum (olanzapin, pimozid, quetiapin, risperidon, sertindol, thioridazin, ziprasidon) dopamin D_2 és 5-HT_{2A} receptorokra való kötőképességét a HERG (I_{Kr} -vezető) csatorna gátló aktivitásával és azt találták, hogy a két tulajdonság fordított arányban van egymással. Minél szelektívebben kötődött a vegyület a receptorokhoz, annál kevésbé gátolta a HERG K^+ csatornát és fordítva. A quetiapin és olanzapin rendelkezett a legnagyobb receptor szelektivitással, de a leggyengébb K^+ csatorna gátló hatással, míg a sertindol, thioridazin és pimozid esetében volt a legerőteljesebb a gátló hatás, azonban hiányzott a receptorok iránti szelektivitás (58).

I. táblázat. Gátló hatás a szívsejtek ioncsatornáira/áramaira

	Szövet	K ⁺ áram/csatorna			L-típusú Ca ²⁺ áram I _{CaL}	Na ⁺ áram I _{Na}	Irodalom
		Késői egyenirányító gyors komponens I _{Kr} , HERG	Átmeneti kimenő I _{to}				
Clozapin	HEK	++	0		±	54	
Droperidol	Kamrai szívsejt, HEK	+ / ++				52	
Haloperidol	Kamrai szívsejt, HEK	++ / +++	±	±	+	50, 53-57	
Olanzapin	HEK, CHO	+ / ++	0		0	54, 58	
Pimozid	HEK, CHO	++ / +++	0		±	54, 55, 58	
Quetiapin	CHO	+				58	
Risperidon	Kamrai szívsejt, HEK, CHO	++	0		0	51, 54, 58, 61	
Sertindol	HEK, CHO	+++	±		±	54, 58, 60	
Thioridazin	Kamrai szívsejt, HEK, CHO	++ / +++	±		+	54, 58, 59, 62	
Ziprasidon	HEK, CHO	++	±		±	54, 58	

Gátlás mértéke: 0 = IC₅₀ > 100 M; ± = IC₅₀ < 50 M; + = IC₅₀ < 10 M; ++ = IC₅₀ < 1 M; +++ = IC₅₀ < 50 nM

IC₅₀ = 50%-os gátlás koncentrációja; HERG = human ether a go go gén által kódolt csatorna; HEK = emberi embriónális vese sejt vonal; CHO = kínai hörcsög ovarium sejt vonal

KÖVETKEZTETÉSEK

A szerek nagy részében szoros összefüggés van az I_{Kr}-t vezető csatorna gátlásának a mértéke, a QT_c tartam megnyújtásának nagysága és a TdP megjelenése között. Egyértelmű bizonyíték van TdP megjelenésére haloperidol, droperidol, pimozid, sertindol és thioridazin alkalmazásakor (5,9,13, 63,64)), azonban az egyes szerek esetében a QT_c tartam meghosszabbodásának mértéke nem mindig arányos a K⁺ csatornára gyakorolt gátlás nagyságával. Állatkísérletek esetében ez magyarázható a specíesek és a kísérleti körülmények különbözőségével. Betegeknél nagyon sok, fent említett, egyéb kardiális (ischaemia, cardiomyopathia) és extrakardiális tényező (diabetes mellitus, hipertonia, kálium/magnéziumhiány, májmetabolizáló enzimzavar, gyógyszerkölcsönhatás stb.) járulhat hozzá az arrhythmia iránti érzékenység fokozódásához. A fenti tényezők közül kiemelendő az antipszichotikumok és más gyógyszerek közötti kölcsönhatás, ami farmakodinámias (azonos receptoron, ioncsatornán történő hatás) és farmakokinetikai (máj metabolizáló enzimek szintjén, illetve a plazmaféhrjékhez való kötődésen lezajló kölcsönhatás) típusú lehet. Azonos ionáram-komponensekre ható gyógyszerek között potenciózó vagy additív szinergizmus léphet fel, mely szívhalálhoz vezető ritmuszavarokat okozhat. Jól ismert a triciklikus vegyületek K⁺ csatorna gátló hatása

(65,66), újabban a szerotonin újrafelvétel gátló antidepresszánsok esetében is leírtak hasonló hatást (67-70,19) és az említett H₁ receptor antagonistákon kívül nagyon sok egyéb hatású gyógyszer, pl. makrolid antibiotikumok gátolják a K⁺ csatornát és okozhatnak hosszú QT szindrómát (15,27). Így pl. hirtelen szívhalálhoz vezető QT-tartam megnyúlást okozott a pimozid és a clarithromycin együttes adása (33). A farmakokinetikai interakciók különösen az antidepresszánsok esetében jól ismertek (71,72), tárgyalásuk azonban meghaladja ennek a tanulmánynak a keretét. Egy adott szer esetében a K⁺ csatorna gátlás erősségét kifejező IC₅₀ fontos adat, azonban in vivo körülmények között nem jár mindig együtt prediktív arrhythmogén tulajdonsággal. A kísérletes adatok klinikai körülményekre történő extrapolálásánál nagyon sok körülményt, így pl. a szer terápiás vérszintjét, eloszlását, metabolizmusát, egyéb farmakológiai hatását (különböző receptorokon, egyéb ioncsatornára bekövetkező hatás) kell figyelembe venni. Az olanzapin és a risperidon esetében igen nagy különbség van az I_{Kr} gátláshoz szükséges koncentráció (lásd I. táblázat) és a terápiás vérszint (risperidon: 0,08-0,16 M, olanzapin: 0,18 M) (39) között, tehát ezek a gyógyszerek csak nagyon nagy dózis, súlyos szív-, illetve májbetegség egyidejű előfordulása esetén okozhatnak ritmuszavarokat. Ami a QT_c tartam megnyújtását il-

leti, ez a tulajdonsága a szereknek csak akkor jelent kockázatot, ha a QT_c tartam meghosszabbodása meghaladja a 440 msec-t (5,15). Új szerek klinikai kipróbálásánál ennél kisebb QT_c tartam meghosszabbodást is figyelembe kell venni, mert pl. tisztázni szükséges, hogy a QT_c tartamra való hatás dózisfüggő-e vagy sem, és hogy milyen a szer metabolizmusa. Számos összehasonlítható metodikai eljárást javasolnak új, potenciális gyógyszerek klinikai fázis vizsgálata előtt, ha a preklinikai szűrővizsgálaton a vegyület QT_c szakasz megnyúlást okozott (17-18,72). Ennek alapján számos országban az engedélyező hatóságok szigorú és egységes eljárást és követelményrendszert (in vitro és in vivo hemodinamikai és ionáram mérések) vezettek be az esetleg hosszú QT szindrómát okozó gyógyszerek forgalomba kerülésének elkerülésére (18).

Az ezen tanulmányban összefoglalt kísérletes és klinikai adatok ráirányították a figyelmet az antipszichotikumok kardiális mellékhatásaira, mely QT szakasz meghosszabbodásban és súlyos, néha halálhoz vezető kamrai tachycardiában, TdP-ban nyilvánul meg. Az áttekintett bizonyítékok arra mutatnak, hogy a ritmuszavar hátterében az antipszichotikumoknak a szív késői egyenirányító K⁺ csatornára bekövetkező gátló hatása áll,

mely bizonyos antipszichotikumoknál (pl. thioridazin) a klinikailag használt dózisokban is kialakulhat. Bár az antipszichotikumok nagy részénél szoros összefüggés van a K⁺ csatorna gátlás, a QT megnyúlás mértéke és a TdP között, egyéni eltérések (szív- és más betegségek) módosíthatják a képet. Szükségesnek tartjuk felhívni a pszichiáterek figyelmét elsősorban az antipszichotikumok és antidepresszánsok közötti kölcsönhatásra, illetve a krónikus terápia során más betegségekre alkalmazott gyógyszerekkel (pl. makrolid antibiotikumok, gombaellenes szerek) kapcsolatos interakcióra, mely kiválthatja a hosszú QT szindrómát.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond Barna Ferencnének és Balogh Jenőnek a cikk elkészítésében nyújtott munkájukért. A munkát az Egészségügyi Minisztérium ETT T 053/2003 kutatási témaként támogatta.

Levelezési cím:

Dr. Kecskeméti Valéria
Simmelweis Egyetem, Általános
Orvostudományi Kar,
Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet,
1445 Budapest Pf.370, Nagyváradi tér 4.
Tel:2102930/6265; fax: 2104412
Email:kecsval@pharma.sote.hu

IRODALOM

- Sacks MH, Bonforte RJ, Laser RP, Dimich I. Cardiovascular complications of imipramine intoxication. *JAMA* 1968; 205: 588-590.
- Kelly HG, Fay JE, Lavery SG. Thioridazine hydrochloride (Melleril): its effects on electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can Med Assoc J* 1963; 89: 546-554.
- Mehta D, Mehta S, Petit J, Shriner W. Cardiac arrhythmia and haloperidol. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1468-1469.
- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QT_c-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-52.
- Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsades de pointes, sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-82.
- Haddad PM, Anderson IM. Anti-psychotic-related QTc prolongation, torsades de pointes and sudden death. *Drugs* 2002; 62: 1649-71.
- Ban TA, St Jean A. Electrocardiographic changes induced by phenothiazine drugs. *Am Heart J* 1965; 70: 575-576.
- Alvarez-Mena SC, Frank MJ. Phenothiazine-induced T-wave abnormalities. Effects of overnight fasting. *JAMA* 1973; 224: 1730-33.
- Barnett AA. Safety concerns over antipsychotic drug, sertindol. *Lancet* 1996; 348: 256-57.
- Sertindole NDA 20-644, Rockville, Md, *Food and Drug Administration, Psychopharmacological Drugs Advisory Committee*, 1996.
- Suspension of Availability of Sertindole (Sertindole). London, UK *Department of Health. Committee on Safety of Medicine*, Dec 2, 1998
- Physicians' Desk Reference, vol 54, Montvale, NJ, *Medical Economics*, 2000; 114: 1108-1110.
- Committee on Safety of Medicines. QT interval prolongation with antipsychotics. *Curr Problems in Pharmacovigilance* 2001; 27: 4.
- De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 1-18.
- De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, Recanatini M, Montanaro N. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview. *Drug Saf* 2002; 25: 263-86.
- Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 58-77.
- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Anzelevitch C et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: Clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 219-33.
- Fermini B, Fossa AA. The impact of drug-induced QT interval prolongation on drug discovery and development. *Nature Review* 2003; 2: 439-47.
- Pacher P, Kecskeméti V. A szelektív szerotonin reuptake gátló antidepresszánsok kardiovaszkuláris hatásai. *Orvosi Hetilap* 2004; 145: 425-431.
- Dessertenne F. Ventricular tachycardia with two variable opposing foci. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1966; 59: 263-272.

21. Dessertenne F, Coumel P, Fabiato A. Ventricular fibrillation and twisted peaks. *J Press Med* 1969; 77: 193-196.
22. Roden DM et al. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps and future directions. The SADS Foundation task Force on LQTS. *Circulation* 1996; 94: 1996-2012.
23. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354: 1625-33.
24. Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 753-66.
25. Kass RS, Davies MP. The role of ion channels in an inherited heart disease molecular genetics of the long QT syndrome. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 443-454.
26. Monahan BP et al. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990; 264: 2788-90.
27. Fazekas T, Liszka G. Antiarrhythmiás és nem szív-érrendszeri gyógyszerek, valamint beültethető cardioverter-defibrillátorok által előidézett klinikai proarrhythmiák. *Orv Hetilap* 2002; 143: 61-69.
28. Warner JP, Barnes TR, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 311-3.
29. Buckley NA, Whyte JM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 199-204.
30. Lande G, Drouin E, Gauthier C, Chevallier JC, Godin JF, Chiffolleau A, Le Marec H.: Arrhythmogenic effects of sultopride chlorhydrate clinical and cellular electrophysiological correlation. *Ann Fr Anaesth Reanim* 1992; 11: 629-35.
31. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H.: A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84, 58-64.
32. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc- interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355: 1048-52.
33. Flockhart DA, Drici MD, Kerbusch T, Soukhova N, Richard E, Pearle PL et al. Studies on the mechanism of fatal clarithromycin-pimozide interaction in a patient with Tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 317-24.
34. Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and torsade de pointes: three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995; 36, 541-49.
35. 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, 1161-1167.
36. Leweis R. Bagnal A, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001715.
37. Czekalla J, Beasley CM, Jr., Delva MA, Berg PH, Grundy S. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 191-98.
38. Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 867-70.
39. Psychopharmacological Drugs Advisory Committee: Briefing document for Zeldox capsules (Ziprasidone HCl). *The Food and Drug Administration (FDA)*, Rockville, MD; 18 July 2000, NDA-825;1-173.
40. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999, 354, 1841-1845.
41. Angelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Lukas K, Ullrich H, Linka T, Klieser E. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisupride, olanzapine, sertindole and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 200; 21: 8-13.
42. Capel MM, Colbridge MG, Henry JA. Overdose profiles of new antipsychotic agents. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 51-4.
43. Hagg S, Spigset O, Bate A, Sonderstorm DG: Myocarditis related to clozapine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001, 21, 382-388.
44. Ruschena D, Mullen PE, Burgess P, Cordner SM, Barry-Walsh J, Drummer OH et al. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1998, 172, 331-336.
45. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000, 177, 212-21.
46. Sheridan DJ. Drug-induced proarrhythmic effects: assessment of changes in QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 297-302.
47. Winters SL, Schetzer P., Kupersmith J, Gomes JA. Verapamil-induced polymorphous ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 257-259.
48. DeCicco M. et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of high doses continuous intravenous verapamil infusion. *Crit Care Med* 1999; 27: 332-339.
49. Roden DM. Acquired long QT syndromes and the risk of proarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 938-940.
50. Ogata N, Narahashi T. Block of sodium channels by psychotropic drugs in single guinea-pig cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 905-913.
51. Magyar J, Bányász T, Bagi Zs, Pacher P, Szentandrássy N, et al. Electrophysiological effects of risperidone in mammalian cardiac cells. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 366: 350-6.
52. Drolet B, Zhang S, Deschenes D, Rail J, Nadeau S, Zhou Z, January CT, Turgeon J. Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1597-1604.
53. Suessbrich H, Schönherr R, Heinemann SH, Attali B, Lang F, Busch AE. The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 968-74.
54. Crumb WJ, Beasley CM, Jr, Thornton A, Breier A. Cardiac ion channel blocking profile of olanzapine and other antipsychotics 38th Annual Meeting American College of Neuropsychopharmacology 1999, Acapulco, Mexico.
55. Shuba YM, Degtiar VE, Osipenko VN, Naidenov VG, Woosley RL. Testosterone-mediated modulation of HERG blockage by proarrhythmic agents. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 41-9.
56. Ito K, Nakayawa K, Koizumi S, Liu M, Takeuchi K, Hashimoto T et al. Inhibition of antipsychotic drugs of L-type Ca²⁺ channel current in PC12 cells. *Eur J Pharmacol* 1996; 314: 143-50.
57. Gessner G, Heinemann SH. Inhibition of hEAG1 and HERG1 potassium channels by clofilium and its tertiary analogue LY97241. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 161-71.
- 58: Kongsamut S, Kang J. Chen XL, Roehr J, Rampe D. A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of

- antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol* 2002; 450: 37-41.
59. Drolet B, Vincent F, Rail J, Chahine M, Deschenes D, Nadeau S, Khalifa M, Hamelin BA, Turgeon J. Thioridazine lengthens repolarization of cardiac ventricular myocytes by blocking the delayed rectifier potassium current. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 1261-68.
60. Rampe D, Murawsky MK, Grau J, Lewis EW. The antipsychotic agent sertindole is a high affinity antagonist of the human cardiac potassium channel HERG. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 788-93.
61. Drolet B, Yang T, Daleau P, Roden DM, Turgeon J. Risperidone prolong cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 934-37.
62. Tie H, Walker BD, Valenzuela SM, Breit SN, Campbell TJ. The heart of psychotropic drug therapy. *Lancet* 2000; 355: 1825.
63. Henderson RA, Lane S, Henry JA. Life-threatening ventricular arrhythmia (torsades de pointes) after haloperidol overdose. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10: 59-62
64. Krahenbuhl S, Sauter B, Kupferschmiedt H, Krause M, Wyss PA, Meier PJ. Case report: reversible QT prolongation with torsades de pointes in a patient with pimozide interaction. *Am J Med Sci* 1995; 309: 315-6.
65. Teschemacher AG, Seward EP, Hancox JC, Witchel HJ. Inhibition of the current of the heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline. *Brit. J. Pharmacol* 1999; 128: 479-485.
66. Jo SH, Youm JB, Lee CO, Earm YE, Ho WK. Blockade of the HERG human cardiac K⁺ channel by the antidepressant drug amitriptyline. *Brit. J. Pharmacol* 2000; 129: 1474-1480.
67. Choi JS, Hahn SJ, Rhie DJ, Yoon SH, Jo VH, Kim MS. Mechanism of fluoxetine block of cloned voltage-activated potassium channel Kv1.3. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 1-6.
68. Thomas D, Gut B, Wendt-Nordahl G, Kiehn J. The antidepressant drug fluoxetine is an inhibitor of human ether-a-go-go-related gene (HERG) potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 543-8.
69. Witchel HJ, Pabbathi VK, Hofmann G, Paul AA, Hancox JC. Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. *FEBS Lett* 2002; 512): 59-66.
70. Kecskeméti V, Pacher P. Fluoxetine: an SSRI and effective ion(calcium)-channel antagonist. *Neuropsychopharmacol Hung* 2002; 4: 197-206.
71. Richelson E. Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 835-847.
72. Faludi G. Antidepresszívumok és a citochrom P450 enzimrendszer. *Neuropsychopharmacol Hung* 2001; 3 Suppl 1: 11-20.
73. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Schimdt J, Wright CE, Hartz JS, Shader RJ. In vitro approaches to predicting drug interactions in vivo. *Biochem* 1998; 55: 113-22.

A Korányi Sándor Társaság 2003. november 21-én új vezetőséget választott. Az elnökség tagjai:

Dr. Szirmai Imre elnök
 Dr- Ribári Ottó tiszteletbeli elnök
 Dr. Süveges Ildikó alelnök
 Dr. Szatmári Miklós főtitkár
 Dr. Erdei Edit titkár
 Dr. Fornet Béla pénztáros

A Társaság célja az általános és szakorvosképzés kapcsolatának erősítése. Új tagok jelentkezését várjuk dr. Szatmári Miklós főtitkár úr e-mail címén: szatmik@bell.sote.hu