

Niepożądane działania kardiologiczne leków przeciwpsychotycznych - doniesienia wstępne

Cardiovascular side effects in patients treated with some selected antipsychotics
Preliminary results

Piotr Wierzbiński, Krzysztof Zboralski, Agata Orzechowska,
Antoni Florkowski, Piotr Gałęcki

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Wstęp: Stosowanie leków przeciwpsychotycznych wiąże się z działaniami niepożądanymi z zakresu układu sercowo-naczyniowego. Wynika to z wieloreceptorowego działania leków przeciwpsychotycznych głównie poprzez receptory adrenergiczne, histaminowe, muskarynowe oraz serotoninowe. Istotnym powikłaniem są zaburzenia rytmu serca. Czynnikiem ryzyka powodującym zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń rytmu jest polekowe wydłużenie odstępu QT. **Cel:** Celem pracy jest określenie wpływu stosowanych leków przeciwpsychotycznych na czas trwania QTc oraz stwierdzenie czy pojawiły się jakieś zaburzenia rytmu w zapisie EKG podczas stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych. **Metody:** W badaniu wzięło udział 51 osób hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi. Pacjenci leczeni byli olanzapiną (n= 20), aripiprazolem (n=16) oraz zypasidonem (n=15). Każdemu pacjentowi wykonano dwukrotnie 12 odprowadzeniowe badanie EKG przed przyjęciem stosowanego leku oraz w trakcie jego przyjmowania. EKG oceniano pod kątem występujących zaburzeń rytmu oraz mierzono manualnie wzorem Bazzeta czas trwania QTc i jego zmianę. **Wyniki:** Wśród badanych pacjentów nie zaobserwowano polekowych zaburzeń rytmu. Nie zaobserwowano wydłużenia QTc powyżej 450ms u mężczyzn oraz powyżej 470ms u kobiet na żadnym stosowanym leku przeciwpsychotycznym. Poziom potasu u wszystkich pacjentów mieścił się w granicach normy. U żadnego pacjenta nie występowała bradykardia (HR poniżej 50/min) oraz tachykardia (HR > 100/min). **Wnioski:** Atypowe leki przeciwpsychotyczne takie jak olanzapina, aripiprazol, zypasidon można uznać za bezpieczne kardiologicznie. Nie powodują one groźnych dla życia zaburzeń rytmu ani istotnego statystycznie wydłużenia czasu trwania QTc.

Słowa kluczowe: leki II generacji, EKG, odstęp QTc

Abstract

Introduction: Treatment with antipsychotics is associated with cardiovascular side effects. This results from mechanism of action of antipsychotic agents because these drugs are affinity antagonist at adrenergic histamine, cholinergic and serotonin receptors. Arrhythmias are the serious side effects. Treatment with antipsychotics may prolong QTc and increase the risk of dangerous supraventricular and ventricular arrhythmias. **Objectives:** The main aims of the research are the following: If any antipsychotics agents may prolong QT interval? If treatment with olanzapine, ziprasidone and aripiprazole may induce any arrhythmias? **Methods:** Data for this study were collected from 51 patients hospitalized in the Department of Adult Psychiatry and treated with olanzapine (n=20), aripiprazole (n =16), ziprasidone (n=15). All patients had 12 leads ECG two times: before admitting the drugs and during the treatment. All ECG were assessed on the presence of any abnormalities and QTc was calculated manually by using Bazzet formula. **Results:** Among treated patients no significant QTc prolongation was observed. There was no prolonged QTc over 450ms in Male and 470 ms in female patients treated with antipsychotics. Potassium level in all patients was within the norm. Bradykardia (< 50/min) and tachykardia (>100/min) was not observed among participants. **Conclusions:** Atypical antipsychotics such as olanzapine, aripiprazole, ziprasidone are cardiovascular safe drugs. They did not induce dangerous for life arrhythmias especially ventricular arrhythmia (known as torsades de pointes), which can progress to ventricular fibrillation and sudden death.

Keywords: atypical antipsychotics, ecg, QT interval

Wstęp

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi w zakresie układu sercowo naczyniowego. Wynika to przede wszystkim z wieloreceptorowego działania leków przeciwpsychotycznych głównie w zakresie receptorów adrenergicznych, histaminowych, muskarynowych oraz serotonin-

gicznych. Istotnym powikłaniem mogą być zaburzenia rytmu serca. Czynnikiem ryzyka powodującym zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia zaburzeń rytmu jest polekowe wydłużenie odstępu QT.

Badania wykazały, że pacjenci z wydłużonym odstępem QT cechują się wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu serca w tym szczególnie polimorficznego

częstoskurczu komorowego określanego mianem Torsade de pointes (TDP) [1]. Głównymi objawami TDP są zawroty głowy, omdlenia, krótkotrwałe utraty przytomności, czasem z drgawkami. TDP ma tendencję do samoograniczenia się, ale może również przejść w migotanie komór i być przyczyną nagłej śmierci sercowej [1].

Etiologia wydłużenia odstępu QT jest związana z wydłużeniem okresu repolaryzacji mięśnia sercowego. Odstęp QT obejmuje czas trwania zespołu QRS, odcinka ST oraz załamek T. Załamek Q jest początkiem depolaryzacji komór, odcinek ST odpowiada wczesnej fazie repolaryzacji mięśnia komór, z kolei załamek T odpowiada końcowej fazie repolaryzacji mięśnia komór. Komórki mięśnia sercowego mające ujemny i stały elektryczny potencjał spoczynkowy pobudzane są prądem elektrycznym biegnącym od sąsiedniego kardiomiocyta poprzez łąca ścisłe. Depolaryzacja rozpoczyna się od aktywacji kanałów sodowych. Przepływa wówczas przez błonę komórkową depolaryzujący prąd sodowy. W węźle zatokowym aktywacji ulegają kanały wapniowe typu L. Następnie mięsień sercowy przechodzi przez fazę plateau w okres repolaryzacji, będący skutkiem inaktywacji dokomórkowego prądu sodowego a otwarciem odkomórkowych kanałów potasowych. Kanały te są białkami zlokalizowanymi w błonie komórkowej transportującymi jony potasowe. Proporcje przepływu jonów przez te kanały decydują o długości potencjału czynnościowego, czasie trwania refrakcji oraz długości odcinka QT. Na tę delikatną równowagę wpływa wiele leków.

Wykazano również genetycznie uwarunkowane zaburzenia budowy tych kanałów, odgrywające istotną rolę

w etiologii wrodzonego zespołu wydłużonego QT (LQTS – long QT syndrome). Opisano ponad 300 mutacji genów kodujących poszczególne podjednostki kanałów potasowych, sodowych a nawet wapniowych. Geny te zlokalizowane są na chromosomie 11, 7 i 21 (dla kanału potasowego), i chromosomie 3 (dla kanałów wapniowych). Mutacje te powodują zaburzenia w funkcjonowaniu poszczególnych kanałów, niejednorodną repolaryzację komórek mięśnia sercowego i rozwoju TDP w mechanizmie reentry [2]. Klinicznie LQTS występuje jako zespół Romana i Warda (bez zaburzeń słuchu, postać dziedziczona dominująco) oraz Jarvela i Langer-Nielsen (z głuchotą, dziedziczona recesywnie). Nabyty zespół wydłużonego QT jest najczęściej skutkiem stosowanych leków albo zaburzeń elektrolitowych. Najważniejsze czynniki powodujące wydłużenie QT zostały zawarte w Tabeli 1 i 2.

Polekowe wydłużenie odstępu QT pojawia się wtedy, kiedy leki nasilają dokomórkowy transport jonów sodu i wapnia i hamują odkomórkowy transport jonów potasowych poprzez blokowanie kanałów potasowych Ikr (rapid delayed rectifier currents) [3].

Długość odstępu QT zależy przede wszystkim od częstotliwości rytmu serca, w mniejszym stopniu od płci i wieku. Zmiany długości odstępu QT wynikają ponadto z zaburzeń elektrolitowych oraz zmian aktywności układu adrenergicznego. Podlegają również wahaniom dobowym [4]. W celu porównania czasu trwania odstępu QT przy różnej częstotliwości rytmu serca oblicza się skorygowaną wartość QT według wzoru Bazetta $QTc = QT/\sqrt{RR}$. Skorygowana wartość QT obliczona na podstawie wzoru Bazetta jest zawyżona przy częstotliwości rytmu powyżej 100/min

Tab. 1. Przykłady leków-mogących powodować wydłużenie odstępu QT

Leki psychotropowe	Chlorpomazyna, haloperidol, droperidol, trifluoperazyna, flufenazyna, pimozyd, sertindol, tioryzadyna, mesoryzadyna, klozapina, ziprazidon, amitryptylina, klomipramina, dezypramina, nortryptylina, citalopram lit,
Leki przeciwartymiczne	Chinidyna, prokainamid, flakainid, enkainid, propafenon, amiodaron, sotalol
Leki przeciwhistaminowe	Hydroxyzyna, difenhydramina, loratydyna, mizolastyna, terfenadyna, astemizol
Antybiotyki i chemioterapeutyki	Klarytromycyna, erytromycyna, klindamycyna, pentamidyna, chinina, sparflokscacyna, chlorochina
Inne leki	Papaweryna, amantadyna, cisapryd

Tab. 2. Niefarmakologiczne czynniki ryzyka wystąpienia wydłużonego QT

Czynnik ryzyka	Komentarz
Uszkodzenie mięśnia sercowego	Zawał serca, niewydolność serca, kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
Choroby OUN	Krwiaki wewnątrzmożgowe, tętniak OUN, nowotwór oun
Zaburzenia elektrolitowe	Hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia
Hipotermia	W zapisie EKG wydłużeniu ulega PQ i QT oraz poszerzają się zespoły QRS. Zwolnieniu ulega rytm serca, mogą wystąpić przedwczesne pobudzenia komorowe i nadkomorowe, migotanie przedsionków i komór
Uszkodzenie wątroby	Utrudniony metabolizm leków i hormonów
Guz chromochłonny	
Płeć żeńska	Częstoskurcz zdarza się częściej u kobiet, 7 na 10 osób z TDP to kobiety

i zaniżona przy częstotliwości pracy serca poniżej 50/min. [5]. Hodges [6] wprowadził odmienny wzór do obliczenia skorygowanego czasu trwania QT: $QTc = QT + 1,75(\text{częstotliwość rytmu} - 60)$. Uważa się, że wartości obliczone na podstawie tego wzoru są 10-20ms mniejsze od wartości obliczonych wg wzoru Bazetta. Mimo swoich ograniczeń wzór Bazetta jest „złotym standardem” w przypadku obliczania wartości QTc. Uważa się więc, że prawidłowe wartości QTc dla mężczyzn wynoszą <430ms, dla kobiet <450ms. Za odstęp wydłużony uważa się odstęp >450ms u mężczyzn oraz >470ms dla kobiet. Wydłużenie QTc powyżej 500ms podnosi istotnie ryzyko wystąpienia TDP. Najczęściej jednak TDP stwierdzano wśród pacjentów z QTc trwającym między 600-649ms [7].

Cel

Celem pracy jest określenie wpływu stosowanych leków przeciwpsychotycznych na czas trwania QTc oraz stwierdzenie czy pojawiły się jakieś zaburzenia rytmu w zapisie EKG podczas stosowania leków neuroleptycznych. Badaniem objęto pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (ALPP) takimi jak Arypiprazol, Zypasidon, Olanzapina. Praca ta prezentuje wstępne wyniki projektu badawczego dotyczącego wpływu leków przeciwpsychotycznych na zmiany w EKG.

Materiał

W badaniu wzięło udział 51 pacjentów (mężczyźni n= 34; 66,66%), w wieku 18- 65lat (średni wiek 34,2 lata) hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz w Szpitalu im. Babińskiego w Łodzi. Badania EKG wykonano u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne zgodnie ze wskazaniami. Zebrano 3 grupy pacjentów leczonych 3 lekami przeciwpsychotycznymi II generacji: Olanzapiną, Zypasidone, Arypiprazolem. Pacjenci byli leczeni zgodnie z procedurami leczniczymi danej placówki, badacz nie ingerował w proces leczniczy pacjentów. Na badanie została wyrażona zgoda Komisji Bioetyki (Nr RNN/729/09/KB z dnia 27.10.2009r.)

Metody

Każdy pacjent miał wykonane dwunasto-odprowadzeniowe badanie EKG przed zastosowaniem danego leku przeciwpsychotycznego oraz w trakcie stosowanego leczenia. Kryteriami wykluczającymi pacjenta z badania były: stan pacjenta uniemożliwiający podjęcie świadomej zgody w rozumieniu ustawy o ochronie zdrowia psychicznego, wiek poniżej 18r.ż. oraz powyżej 65r.ż., zaburzenia rytmu serca w wywiadzie, stan po zawale mięśnia sercowego i angioplastyce, stan po zapaleniu mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe (głównie w zakresie sodu, potasu i magnezu), stosowanie leków, co do których wiadomo, że wpływają na wartość odstępu QT.

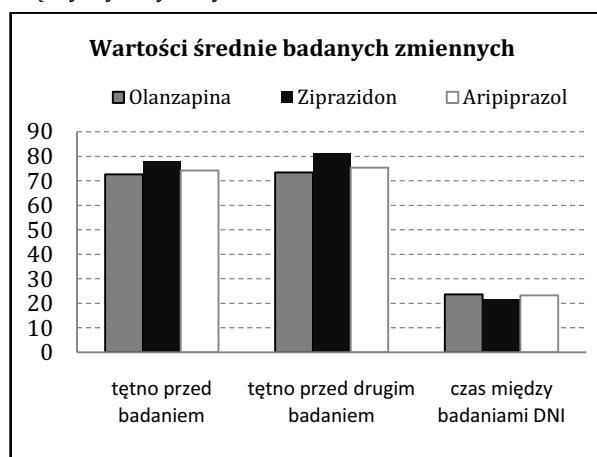
Pacjenci w trakcie terapii otrzymywali dodatkowe leki z grupy benzodiazepin. W badaniu oceniano wartość QTc przed i w trakcie stosowania następujących leków neuroleptycznych: Olanzapiny, Arypiprazolu, Zypasidonu. QTc obliczano stosując wzór Bazetta. Zapisy EKG wykonywano aparatami: AsCARD Mr. Red oraz BTL – 08 ECG seria S. Nie korzystano z automatycznych pomiarów odstępu QT z uwagi na ich nieprecyzyjność. Do precyzyjnego wykonania pomiaru przez aparat wymagany jest zapis niezakłócony oraz wyraźny i niezniekształcony załamek T. Zwykle w praktyce klinicznej zapis taki uzyskuje się trudno.

W analizie statystycznej zebranego materiału wykorzystano statystykę opisową – średnią arytmetyczną (M), odchylenie standardowe (SD). Do oceny korelacji długości QTc wykorzystano Test t-studenta oraz analizę wariancji ANOVA.

Wyniki

W badaniu wzięło udział 51 pacjentów. Grupa leczona Olanzapiną liczyła 20 osób (mężczyźni n= 34, 66,66%), grupa leczona Arypiprazolem liczyła 16 osób (mężczyźni n=11; 68,75%), natomiast grupa, która otrzymywała Zypasidon liczyła 15 osób (mężczyźni n=8; 52,33%). Średni czas pomiędzy pomiarami QTc oraz średnie tętno w poszczególnych grupach prezentuje Wykres 1. W trakcie leczenia ALPP u żadnego pacjenta nie wystąpiły zaburzenia rytmu i przewodzenia. W żadnym przypadku nie stwierdzono wydłużenia QTc powyżej 450ms u mężczyzn oraz powyżej 470ms u kobiet Średnia dawka Olanzapiny wynosiła 14,75mg (SD±4,99), Zypasidonu 152,5 (SD±16,56) a Arypiprazolu 21,15mg/d (SD±7,2).

Wykr. 1. Wartości średnie tętna oraz czasu (w dniach) między wykonywanymi badaniami EKG



Czas trwania QTc przed podaniem leku i w trakcie leczenia pacjentów leczonych Olanzapiną i Arypiprazolem nie różnił się w sposób istotny statystycznie. W przypadku pacjentów leczonych Zypasidone czas trwania QTc w trakcie leczenia różnił się istotnie statystycznie od czasu trwania QTc przed podaniem leku: t=3,193, przy p=0,007. Nie przekroczył jednak 470ms. Wykorzystując analizę wariancji ANOVA stwier-

dzono, że średnia wartość QTc w poszczególnych grupach przed podaniem leków i w trakcie leczenia nie różniła się w sposób istotnie statystycznie. Wartości wykonanej analizy są następujące: QTc przed podaniem leku dla wszystkich badanych grup: $F=0,054$; $p=0,948$, QTc w trakcie leczenia danym lekiem dla wszystkich grup: $F=1,237$; $p=0,299$. Tabele 3, 4, 5 przedstawiają różnice czasu trwania QTc przed i w trakcie leczenia danym lekiem przeciwpsychotycznym.

Tab. 3. Różnice między średnim czasem trwania QTc pacjentów leczonych Olanzapiną

OLANZAPINA	M	SD	t	p
QTc przed podaniem leku	0,390	0,025		
QTc w trakcie leczenia danym lekiem	0,397	0,030	1,382	0,183

t-Test t-Studenta; p-poziom istotności statystycznej

Tab. 4. Różnice między średnim czasem trwania QTc pacjentów leczonych Arypiprazolem

ARYPIPRAZOL	M	SD	t	p
QTc przed podaniem leku	0,389	0,020		
QTc w trakcie leczenia danym lekiem	0,394	0,014	1,072	0,300

t-Test t-Studenta; p-poziom istotności statystycznej

Tab. 5. Różnice między średnim czasem trwania QTc pacjentów leczonych Zypasidonem

ZYPRAZIDON	M	SD	t	p
QTc przed podaniem leku	0,392	0,034		
QTc w trakcie leczenia danym lekiem	0,409	0,034	3,193	0,007

t-Test t-Studenta; p-poziom istotności statystycznej

Dyskusja

Badaniem objęto osoby leczone lekami przeciwpsychotycznymi II generacji: Olanzapiną, Arypiprazolem i Zypasidonem. Dawki stosowanych leków nie przekraczały dawek zarejestrowanych. Pacjenci dobrze tolerowali leczenie, nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych.

Neurolpetyki I jak i II generacji mogą wiązać się z działaniami niepożądanymi związanymi z wydłużeniem odcinka QT. Wykazano takie działanie w przypadku pochodnych fenotiazyny: chlorpromazyny [7] trifluoperazyny [8] i prochlorpromazyny [9].

Najbardziej niebezpieczna pod tym względem okazała się tioryzadyna oraz mesoryzadyna, która w Polsce nie była zarejestrowana. W badaniach wykazano, że tioryzadyna posiadała najsilniejszy potencjał blokowania odkomórkowego prądu potasowego poprzez oddziaływanie na kanał jonowy Ikr. Z tego powodu u 50% leczonych tioryzadyną w dawkach między 40 - 100mg występowało wydłużenie odstępu QT oraz następowała zmiana morfologii załamka T. Opisywano także pojawienie się załamka U [10].

W przypadku innych leków I generacji wykazano możliwe wydłużenie odstępu QT w przebiegu stosowania flufenazyny [11] oraz haloperidolu [12].

W przypadku olanazapiny wykazano, że lek ten rzadko powoduje wydłużenie odstępu QT. Dane z kontrolowanych badań klinicznych potwierdzają, że ryzyko wydłużenia odstępu QT powyżej 450ms jest nieistotne klinicznie [13].

Arypiprazol jest atypowym neuroleptykiem zarejestrowanym w Europie od 2004 roku. Różni się on od pozostałych leków mechanizmem działania. Jest częściowym agonistą receptora D₂ oraz 5-HT_{1A} [14]. Wpływ arypiprazolu na odstęp QT jest porównywalny z placebo [15].

Zypasidon jest atypowym lekiem, który wzbudza dużo kontrowersji odnośnie jego sercowo-naczyniowych działań niepożądanych głównie wpływu na odstęp QT. Początkowo po wprowadzeniu tego leku na rynek donoszono o jego silnym wpływie na wydłużenie odstępu QT [16].

Ukazały się kazuistyczne doniesienia o wydłużeniu odstępu QT u 17 - letniego chorego leczonego z powodu depresji psychiatrycznej, który przyjął 2400mg zypasidonu. Przyjmował również klonazepam, lorazepam oraz bupropion, który zażył w ilości 2250 - 3000mg. Początkowo czas trwania odstępu QT był krótszy niż 440ms, by po 2,5 godzinie od przyjęcia wymienionych leków wydłużyć się do 480ms. Czas trwania QRS wydłużył się z 80ms do 200ms. W ciągu 40h odstęp QTc ustabilizował się na poziomie 440ms [17].

W 2000 roku opisano przypadek 50 - letniego pacjenta chorującego na schizofrenię paranoidalną, który przyjął 3 120mg zypasidonu. QTc wydłużyło się do 490ms [18]. Są to jednak doniesienia dotyczące pojedynczych przypadków i zmiany czasu trwania QTc wynikały z przyjęcia wielokrotnie wyższych dawek Zypasidonu niż te, które są zarejestrowane. Obecnie po wielu latach stosowania leku można powiedzieć, że lek ten jest bezpieczny kardiologicznie, co pokazują również badania wstępne autorów niniejszego artykułu.

Autorzy badań donoszą o jego bezpieczeństwie kardiologicznym, zarówno w formie domięśniowej jak i doustnej. W badaniach Micellego [19] oceniano bezpieczeństwo kardiologiczne Zypasidonu w postaci szybko działających iniekcji domięśniowych w porównaniu z haloperidolem w formie domięśniowej. W badaniu tym podawano początkowo 20mg Zypasidonu, po 4 godzinach podano 30mg Zypasidonu, czyli dawkę większą niż zalecaną. Dawki Haloperidolu wynosiły odpowiednio 7,5mg i 10mg. W obu badanych grupach odstęp QTc nie wydłużył się o więcej niż 75ms i nie przekroczył 500ms. Średnia zmiana odstępu QTc po pierwszej iniekcji Zypasidonu wyniosła 4,6ms natomiast po Haloperidolu wyniosła 6,0ms. Po drugiej iniekcji Zypasidonu średnia zmiana QTc wyniosła 12,8ms, po Haloperidolu 14,7ms. Różnice między obu badanymi grupami nie były istotne statystycznie.

Od czasu wprowadzenia na rynek zyprasionu nie ma doniesień świadczących o nagłym zgonie sercowym, bądź zgonie związanym ze stosowaniem tego leku. W badaniach klinicznych I fazy, dawka Zyprasionu powyżej 320mg/d wiązała się z wydłużeniem QTc o 3ms [19]. W Polsce dawką maksymalną zarejestrowaną jest 160mg/d.

Wnioski

W przedstawionym badaniu wykazano, że leki przeciwpsychotyczne II generacji takie jak Olanzapina, Arypirazol, Zyprasion są bezpiecznymi pod względem kardiologicznym lekami i nie powodują istotnych klinicznie zmian w repolaryzacji mięśnia sercowego, które przejawiałyby się znaczącym wydłużeniem czasu trwania QTc w trakcie leczenia. Leki te nie powodowały również zaburzeń rytmu i przewodzenia.

U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu bódźco-przewodzącego pod postacią wydłużenia czasu trwania QTc, w większości przypadków nie jest wynikiem działania tylko leków, ale skutkiem wielu innych współwystępujących czynników ryzyka, jak zaburzeń elektrolitowych, metabolicznych, organicznego uszkodzenia mięśnia sercowego, stosowania leków wpływających na metabolizm leków przeciwpsychotycznych.

Autorzy zdają sobie sprawę z ograniczeń niniejszej publikacji. Przede wszystkim małej liczby badanych osób (pozwalającej jednak dokonać analizy statystycznej). Prezentowane wyniki są częścią większego projektu badawczego, który jest nadal kontynuowany i niniejsze doniesienia są wstępnymi rezultatami badania, dlatego należy je interpretować z ostrożnością.

Piśmiennictwo

- Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drug in human psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2008; 23: 3-14.
- Hedley P.L., Jorgensen P., Schlamowitz S., Wangari R., Moolman - Smook J., Brink P.A., Kanters J.K., Corfield V.A., Christiansen M. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. Hum. Mutat., 2009; 30(11): 1486-1511.
- Haddad P.M., Anderson I.M. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs, 2002; 62:1649-1671.
- Gupta A, Lawrence A.T., Krishan K., Kavinsky C.J., Trohman R.G. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. Am. Heart J., 2007; 153: 891-899.
- Bazzet H.C. An analysis of the time relations of electrocardiogram. Heart, 1920; 7: 353.
- Hodges M., Salerno D., Erlie D. Bazett's QT correlation reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart is better. J. Amer. Coll. Cardiol., 1983; 1: 694.
- Bednar M.M., Harrigan E.P., Anziano R.J., Camm A.J., Ruskin J.N. The QT interval. Prog Cardiovasc Dis, 2001; 43(5 Suppl 1): 1-45.
- Strachan E.M., Kelley C.A., Bateman D.M. Electrocardiogram and cardiovascular changes in thioridazine and chlorpromazine poisoning. Eur. J. Clin. Pharmacol., 2004; 60: 541-545.
- Choi S.Y., Koh Y.S., Jo S.H. Inhibition of human ether-a-go-go-related gene K+ channel and IKr of guinea pig cardiomyocytes by antipsychotic drug trifluoperazine. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2005; 313: 888-895.
- Glassman A.H., Bigger J.T. Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. Am. J. Psychiatry, 2001; 158: 1774-1782.
- Yap Y.G., Camm A.J. Drug induced QT prolongation and torsad es de pointes. Heart, 2003; 89: 1363-1372.
- Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N., Jones S.J., Thomas S.H. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet, 2000; 355(9209):1048-1052.
- Czekalla J, Beasley C.M. Jr, Dellva M.A., Berg P.H., Grundy S. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. J. Clin. Psychiatry, 2001; 62: 191-198.
- Kane J.M., Carson W.H., Saha A.R., McQuade R.D., Ingenito G.G., Zimbroff D.L., Ali M.W. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J. Clin. Psychiatry, 2002; 63(9): 763-771.
- Marder S.R., McQuade R.D., Stock E., Kaplita S., Marcus R., Safferman A.Z., Saha A., Ali M., Iwamoto T. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. Schizophr. Res., 2003; 61(2-3):123-136.
- Kelly D.L., Love R.C. Ziprasidone and the QTc interval: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Psychopharmacol. Bull., 2001; 35: 66-79.
- Biswas A.K., Zabrocki L.A., Mayes K.L., Morris-Kukoski C.L. Cardiotoxicity associated with intentional ziprasidone and bupropion overdose. J. Toxicol. Clin. Toxicol., 2003; 41: 79-82.
- Miceli J.J., Anziano M.S., Swift R.H., et al. IM ziprasidone and IM haloperidol show comparable QTc effects at Cmax. Poster presented at: 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 17-22, 2003; San Francisco, CA.
- Miceli J.J., Murray S., Sallee F.R., Tensfeldt T.G., Versavel M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic QTc profile of oral ziprasidone in pediatric and adult subjects following single-dose administration. Poster presented at: 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 1-6, 2004; New York, NY.

Correspondence address

Piotr Wierzbński
Klinika Psychiatrii Dorosłych; Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź
tel.: 42 652-12-89, Fax: 42 640-50-58
e-mail: piotrek2008@wp.eu