



Leki przeciwpsychotyczne II generacji a zespół wydłużonego QT

Second generation antipsychotics and QT interval prolongation syndrome

TADEUSZ PIETRAS¹, PIOTR GAŁECKI²

- Z: 1. Kliniki Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
2. Kliniki Psychiatrii i Zaburzeń Nerwicowych z Oddziałem Interwencji Kryzysowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy jest omówienie związku pomiędzy stosowaniem atypowych neuroleptyków a wydłużeniem odstępu QT.

Poglądy. Stosowanie neuroleptyków zwiększa ryzyko nagłej śmierci sercowej związanej z częstoskurczem komorowym typu torsade de pointes i wydłużeniem odstępu QTc. Spośród neuroleptyków pierwszej generacji szczególnie niebezpiecznym lekiem okazała się być tiorydazyna. Wszystkie neuroleptyki atypowe mogą również wydłużać odstęp QTc poprzez blokowanie sercowych kanałów potasowych Ikr. Spośród leków atypowych tylko zyprazydon (i sertindol) wydłuża odstęp QTc w sposób istotny klinicznie.

Wnioski. Stosowanie neuroleptyków drugiej generacji jest jednym z czynników ryzyka wydłużenia odstępu QTc i częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes.

SUMMARY

Objectives. The aim of this study is to discuss the relationship between treatment with second generation neuroleptics and the QT interval duration.

Review. Neuroleptics have long been associated with sudden death due to the torsade de pointes ventricular tachycardia, and were reported to cause QT prolongation both in therapeutic doses and in overdose. Among the first generation neuroleptics, thioridazine turned out to be the most dangerous one causing QT prolongation and arrhythmia. All atypical antipsychotics are also known to prolong the QT interval by inhibiting rapid delayed rectifier current in the heart tissue, but only ziprasidone (and sertindole) produce a clinically significant QTc interval prolongation.

Conclusion. The treatment with second generation neuroleptics is one of risk factors for QTc prolongation and polymorphic ventricular tachycardia of the torsade de pointes type.

Słowa kluczowe: odstęp QT / torsade de pointes / atypowe leki przeciwpsychotyczne

Key words: QT interval / torsade de pointes / atypical antipsychotics

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji stopniowo wypierają wcześniejsze leki neuroleptyczne pochodne fenotiazyny, tioksantenu i butyrofenonu w leczeniu psychoz schizofrenicznych. Niestety, stosowanie neuroleptyków drugiej generacji wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niektórych chorób, takich jak: cukrzyca typu II [1], hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, nadwaga i otyłość oraz zaburzenia rytmu serca [2]. Szczególnie te ostatnie mogą być przyczyną nagłego zgonu osoby chorej psychicznie, stąd ich znajomość wydaje się niezbędna w procesie kształcenia lekarzy psychiatrów [2, 3]. Ryzyko zaburzeń rytmu serca po zastosowaniu leków psychotropowych wymaga znajomości podstaw elektrokardiografii i elektrofizjologii mięśnia sercowego oraz zmusza psychiatrę do ścisłej współpracy ze specjalistą chorób wewnętrznych i z lekarzem kardiologiem. Polekowe zaburzenia rytmu występują nie tylko po neuroleptykach drugiej generacji, lecz także po zastosowaniu szerokiego spektrum innych leków stosowanych w psychiatrii (w tym neuroleptyków pierwszej generacji, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych), jak i leków antyarytmicznych, przeciwhistaminowych, a nawet niektórych antybiotyków [2, 3].

Artykuł stanowi próbę podsumowania wiedzy na temat polekowego wydłużenia odstępu QT z następczym częstoskurczem torsades de pointes po zastosowaniu leków psychotropowych, ze szczególnym uwzględnieniem neuroleptyków atypowych. Zagadnienie to jest bardzo ważne klinicznie, a od właściwego zapobiegania i postępowania w czasie napadu częstoskurczu zależy życie chorego.

PATOFIZJOLOGIA WYDŁUŻENIA ODSTĘPU QT I CZĘSTOSKURCZU TORSADE DE POINTES

Częstoskurcz torsade de pointes („balet serca” – brak powszechnie przyjętego terminu polskiego) stanowi wielokształtną odmianę częstoskurczu komorowego charakteryzującą się ciągłą zmianą wektora zespołu QRS [4]. Wystąpienie częstoskurczu związane jest z wydłużeniem odstępu QT. Klinicznie częstoskurcz ten przejawia się najczęściej krótkotrwałą utratą przytomności, zazwyczaj samoistnie ustępującą przed 30 sekundą. Stanowi jednak zagrożenie dla życia chorego. Wydłużony odstęp QT rozpoznaje się, obliczając tzw. odstęp skorygowany (QTc) za pomocą formuły

Tablica 1. Normy skorygowanego odstępu QTc wg reguły Bazetta dla płci i różnych przedziałów wiekowych [4]

| QTc | 1–15 lat | Dorośli mężczyźni | Dorośle kobiety |
|-------------------|------------|-------------------|-----------------|
| Odstęp prawidłowy | <440 ms | <430 ms | <450 ms |
| Odstęp graniczny | 440–460 ms | 430–450 ms | 450–470 ms |
| Odstęp wydłużony | >460 ms | >450 ms | >470 ms |

Bazetta ($QTc = QT/\sqrt{RR}$). Normy dla płci i wieku przedstawiono w tabl. 1 wg pracy Yapa i wsp. [3].

Odstęp QTc obejmuje fazę szybkiej depolaryzacji, zależnej od dokomórkowych kanałów sodowych zależnych od potencjału, fazę *plateau* (powolnej repolaryzacji), w czasie której otwierają się dokomórkowy kanał jonów wapniowych i odkomórkowe kanały jonów potasowych – Ito (*transient outward currents*), Ikr (*rapid delayed rectifier currents*), Iks (*slow delayed rectifier currents*) oraz Ikl (*inward rectifier currents*). Kanały te są błonowymi białkami transportującymi jony potasowe (permeazami) [2, 3, 4].

Przyczyny wydłużonego odstępu QTc ze zwiększonym ryzykiem częstoskurczu *torsade de pointes* wraz z zatrzymaniem krążenia występują w wielu sytuacjach klinicznych. Wymienić należy wśród nich:

- zaburzenia elektrolitowe – hipokaliemię, hipomagnezmię, hipokalcemię [2],
- organiczne uszkodzenie serca – choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, kardiomiopatie, zapalenie mięśnia sercowego, choroba Kawasaki [2],
- zaburzenia rytmu przebiegające z bradykardią [2],
- polekowe wydłużenie QTc [2],
- genetycznie uwarunkowane wydłużenie zespołu QTc [2] oraz
- uszkodzenie wątroby [2].

Przed zastosowaniem leku mogącego wydłużać odstęp QTc należy dokładnie rozważyć potencjalne czynniki ryzyka. Powszechność występowania hipokaliemii, choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności serca sugeruje konieczność wykonania EKG przed każdą decyzją wyboru leku psychotropowego przez lekarza psychiatrę.

Szczególnie niebezpieczne są wrodzone zespoły wydłużonego QTc (*long QT syndrome* – LQT). U znacznej części nosicieli zmutowanych genów, QTc wydłuża się dopiero po pojawieniu się czynników prowokujących, np. po zastosowaniu leków [5]. Istnieją dwie znane postaci LQT: dość powszechny zespół Romano-Warda i rzadki zespół Jervella i Landgego-Nielsena, w przebiegu którego występuje głuchota z nadwrażliwością na bardzo głośne dźwięki i ciężki przebieg kliniczny [5, 6]. W 30% przypadków zespołu Romano-Warda wykryto mutacje w odcinkach genów kodujących przezbłonowe odcinki białek tworzących kanał potasowy – gen *KCNQ1* kodujący podjednostkę α kanału Iks zlokalizowany na chromosomie 11p15,5, gen *KCNH2* kodujący podjednostkę α kanału Ikr zlokalizowany na chromosomie 7p35-36, gen *KCNE2* kodujący podjednostkę β kanałów Iks i Ikr zlokalizowany na chromosomie 21q21,1-22,2 oraz gen *SCN5B* kodujący sercowy kanał sodowy zlokalizowany na chromosomie 3p21-24 [5, 6]. U 30% osób z wydłużonym QTc nie da się w chwili obec-

Tablica 2. Pozalekowe czynniki ryzyka wystąpienia wydłużonego odstępu QTc

| Czynnik ryzyka | Uwagi |
|--------------------------|---|
| Płeć żeńska | 70% przypadków częstoskurczu występuje u kobiet, zwłaszcza w pierwszej połowie cyklu miesięczkowego [7] |
| Czynniki genetyczne | zespół Romano-Warda, zespół Jervella i Landgego-Nielsena, zespół Burgada [5, 6, 7] |
| Zaburzenia elektrolitowe | hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia [2, 3] |
| Organiczne choroby serca | choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, kardiomiopatie, zapalenie mięśnia sercowego, choroba Kawasaki, zaburzenia rytmu przebiegające z bradykardią [2, 3] |
| Uszkodzenie wątroby | związane z wtórnym hiperdosteronizmem i wtórną hipokaliemią oraz upośledzeniem metabolizmu leków i ksenobiotyków [2, 3] |

Tablica 3. Zestawienie ważniejszych leków niepsychotropowych wydłużających odstęp QTc [3]

| Grupa leków | Nazwy międzynarodowe leków |
|---|---|
| Leki antyarytmiczne – grupa 1A: chinidyna, prokainamid, dizopiramid, ajmalina, Vaughan-Williams | – grupa 1C: enkainid, flekainid, propafenon, – grupa III: amiodaron, sotalol, bretylium, – grupa IV (antagoniści wapnia): prenylamina, beprydyl, – leki nie ujęte klasyfikacją: kardenolidy (dikoksyna), adenozyina |
| Leki przeciwhistaminowe | – pierwszej generacji: difenhydramina, hydroksyzyna, – drugiej generacji: terfenadyna, astemizol, ebastyna, mizolastyna, loratydyna (w dużych dawkach) |
| Leki przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze | ketokonazol, flukonazol, pentamidyna, chinina, amantadyna, makrolidy (erytromycyna, klarytromycyna), niektóre fluorochinolony (sparflokscacyna, grepafloksacyna) |
| Inne leki | ketanseryna, cisapryd, metoklopramid, takrolimus, wazopresyna, probukol, papaweryna, furosemid |

nej wykryć opisanych powyżej mutacji [5, 6]. Zachorowalność na LQT nie jest znana, sądzi się, że wynosi co najmniej ok. 1 na 5000 osób (prawdopodobnie jest znacznie większa), a u 4–5% nosicieli genów LQT występuje nagły zgon sercowy [5, 6]. LQT przebiega znacznie ciężiej u kobiet [7]. Zjawisko to jest w chwili obecnej przedmiotem intensywnych badań [7].

Czynniki ryzyka niezwiązane ze stosowaniem leków zestawiono w tabl. 2.

Polekowe wydłużenie odstępu QTc z następczym częstoskurczem *torsade de pointes* stanowi kolejną (obok zaburzeń elektrolitowych, uszkodzenia serca i czynników genetycznych) ważną przyczynę zaburzeń rytmu serca i nagłej śmierci sercowej u osób chorych somatycznie i psychicznie. Zjawisko to jest niepokojące, gdyż wynika z faktu zastosowania leków [3, 8]. Ważniejsze leki niepsychotropowe wydłużające odstęp QTc zestawiono w tabl. 3 [3, 9].

LEKI STOSOWANE W PSYCHIATRII A WYDŁUŻONY ODSTĘP QTc I CZĘSTOSKURCZ *TORSADE DE POINTES*

Spośród leków stosowanych w psychiatrii wiele wykazuje działanie wydłużające odstęp QTc [3]. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne działają na serce podobnie do leków antyarytmicznych z grupy 1A wg podziału Vaughan-Williams, przez co wydłużają odstęp QTc i sprzyjają wystąpieniu częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* [10, 11, 12]. Do grupy leków antyarytmicznych 1A według podziału Vaughan-Williams należą takie leki antyarytmiczne, jak chinidyna, prokainamid i disopiramid [13]. Leki te hamują kanał sodowy czynny w fazie zero depolaryzacji komór oraz w niewielkim stopniu hamują kanał potasowy Ikr, przez co nieznacznie wydłużają okres repolaryzacji [13]. Ostatnio podkreśla się proarytmogenny charakter leków antyarytmicznych z klasy 1A, 1C i z klasy III, co związane jest z hamowaniem kanałów potasowych Ikr [14]. Dotyczy to też trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych [14]. Do niebezpiecznych należą połączenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z innymi lekami hamującymi cytochrom CYP2D6 i CYP3A4 ze względu na zwiększenie stężenia leków przeciwdepresyjnych [10, 11, 12, 15]. Również sok grejpfrutowy hamuje aktywność enzymów miokrosomalnych, a zawarte w nim flawonoidy wydłużają QTc [10, 11, 12, 15]. Szczególnie niebezpieczne są interakcje leków przeciwdepresyjnych z innymi lekami wydłużającymi odstęp QTc, w tym z innymi lekami stosowanymi w psychiatrii oraz stosowanie zbyt dużych dawek leków w monoterapii [16].

Neuroleptyki klasyczne są kolejną grupą leków wydłużającą odstęp QTc i sprzyjającą wystąpieniu częstoskurczu typu *torsade de pointes*. Spośród klasycznych neuroleptyków działanie takie wykazano, między innymi, dla haloperidolu [17], chlorpromazyny [18], trifluoroperazyny [19], prochlorperazyny [3] i flufenazyny [2] oraz pimozydu [2]. Szczególnie niebezpieczne okazały się tiorydazyna i mesorydazyna (niezarejestrowana w Polsce) [3]. Wykazano, że aż u 50% przyjmujących tiorydazynę w dawce 40–100 mg na dobę występują wydłużenie odstęp QTc i zmiany morfologii załamka T oraz pojawienie się załamka U. Opisano częstoskurcz *torsade de pointes* u pacjenta przyjmującego 50 mg na dobę tiorydazyny z towarzyszącą hipokaliemią [cyt. za 2]. Kazuistyczną pracę o szkodliwości tiorydazyny na serce oraz nagłą śmierć sercową u chorego przyjmującego ten lek opublikowano już w 1963 r. [cyt. za 2]. Należy zatem tiorydazynę (i mesorydazynę) uznać za lek niebezpieczny, co omówił dokładnie w pracy Haddad i wsp. [15].

Przełom w leczeniu psychoz schizofrenicznych spowodowało wprowadzenie neuroleptyków atypowych [20]. Leki te nie wywołują lub wywołują w niewielkim stopniu objawy pozapiramidowe oraz nie upośledzają, a nawet w minimalnym stopniu poprawiają funkcje poznawcze [20]. Niestety, podobnie jak neuroleptyki pierwszej generacji i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre z leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wpływają na wydłużenie odstęp QTc [20]. Pierwszym wprowadzonym na rynek i jednym z bardziej skutecznych neuroleptyków drugiej generacji jest klozapina [20]. Już w 1995 r. ukazało się jednak doniesienie sugerujące wpływ klozapiny na od-

stęp QTc i jej proarytmogenne działanie [21]. W 2000 r. Kang i wsp. wykazali na grupie 53 pacjentów wzrost częstości zaburzeń rytmu serca i wydłużenie odstęp QTc u 31,1% przyjmujących klozapinę, wobec 13,1% w grupie kontrolnej [22]. Zaburzenia te nie miały jednak znaczenia klinicznego [22]. Również w pracach porównujących klozapinę z innymi neuroleptykami wykazano jej niewielki wpływ na wydłużanie odstęp QTc o niewielkim jednak znaczeniu klinicznym [23, 24, 25].

Kolejnym neuroleptykiem atypowym o strukturze chemicznej zbliżonej do klozapiny jest olanzapina. Czekalla i wsp. wykazali w 2001 r. na grupie 2700 osób, że olanzapina wydłuża odstęp QTc w sposób nieistotny klinicznie [26], ale już w 2003 r. opisano istotne klinicznie wydłużenie QTc u 28-letniej kobiety przyjmującej olanzapinę w dawce 20 mg na dobę [27]. Badania porównawcze kilku leków również potwierdziły niewielki wzrost wartości odstęp QTc u osób przyjmujących olanzapinę. W 2000 r. opublikowano pracę, w której opisano chorego z wydłużonym odstępem QTc przyjmującego kolejny lek atypowy o podobnej strukturze chemicznej do klozapiny i olanzapiny – kwetiapinę [28]. W 2002 r. opisano zespół wydłużonego odstęp QTc u chorego przyjmującego równolegle kwetiapinę i silny inhibitor cytochromu CYP3A4 – lowastatynę [29]. Opisało również zespół wydłużonego QTc do 537 ms u chorego przyjmującego 2000 mg kwetiapiny i risperidon [30].

Również w przypadku amisulprydu wykazano, że dawki znacznie większe niż terapeutyczne mogą wydłużać odstęp QTc [31]. W przypadku sulpirydu potencjalną zdolność do wydłużania odstęp QTc i wywoływania częstoskurczu wykazano na modelu zwierzęcym [32]. Jest prawdopodobnie kwestią czasu opisanie przypadku częstoskurczu *torsade de pointes* u ludzi po przedawkowaniu sulpirydu.

Także kolejny atypowy neuroleptyk risperidon może wydłużać odstęp QTc i prowokować częstoskurcz, zwłaszcza w populacji ludzi starych [33]. Podobnie jak w przypadku innych atypowych neuroleptyków, risperidon wydłuża odstęp QTc w badaniach na zwierzętach [34].

Spośród neuroleptyków atypowych najsilniejszy wpływ na wydłużanie odstęp QTc posiada ziprasidon [35, 36]. W 2003 r. opisano ciężkie zaburzenia rytmu serca z wydłużonym odstępem QTc u 17-letniego chorego przyjmującego ziprasidon i bupropion w dawkach większych, niż terapeutyczne [37]. W 2003 r. opisano 52-letnią kobietę, u której odstęp QTc wydłużył się po ziprasidonie do 720 ms [38]. U kobiety tej występowała równolegle hipokaliemia i hipomagnezemia [38]. Aripiprazol – ostatni neuroleptyk atypowy wprowadzony na polski rynek wpływa w niewielkim stopniu na wartość QTc [39, 40].

Molekularny mechanizm hamowania kanałów Ikr przez tak dużą grupę leków (w tym neuroleptyków) nie jest jasny. Prawdopodobnie budowa molekularna kanałów potasowych mięśnia komór posiada podobne domeny białkowe, jak receptory dla neurotransmiterów [41]. Świadczy to z jednej strony o ewolucyjnym pokrewieństwie tych białek, z drugiej zaś strony utrudnia psychofarmakologom syntezę leków wysoce specyficznych względem danego receptora i pozbawionego działań ubocznych. Większość leków blokujących te kanały (w tym neuroleptyk atypowy – sertindol) wiąże się z wewnątrz błonowymi domenami S5 i S6 [41]. Dobrze przebadany molekularnie sertindol wbudowuje

się w przezłonową domenę S6 pomiędzy aminokwasami Tyr-652 a Phe-656 inaktywując aktywność transportującą kanału [41, 42]. Blokowanie kanałów I_{Ks} wpływa w mniejszym stopniu, lub nawet w ogóle nie wpływa na polekowe wydłużenie odstępu QTc.

POSUMOWANIE

Podsumowując, należy zauważyć, że wszystkie neuroleptyki, w tym atypowe, w różnym stopniu mogą wydłużać QTc i sprzyjać wystąpieniu częstoskurczu typu *torsade de pointes* [40]. Przed zastosowaniem leku przeciwpsychotycznego należy przynajmniej ocenić EKG chorego i skontrolować stężenie potasu we krwi. Powinno się unikać interakcji farmakologicznych, zwłaszcza stosowania innych leków wydłużających odstępek QTc i zwalniających metabolizm poprzez blokowanie monoooksygenaz wątrobowych. Prewencja chorób układu krążenia u chorych psychicznie wymagać będzie w przyszłości opracowania precyzyjnych i łatwych metod oceny stanu kardiologicznego i zaburzeń rytmu serca przed włączeniem leku przeciwpsychotycznego.

PIŚMIENNICTWO

- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 267–72.
- Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89: 1363–72.
- Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774–82.
- Birnbaum SG, Varga AW, Yuan LL, Anderson AE, Sweatt JD, Schrader LA. Structure and function of Kv4-family transient potassium channels. *Physiol Rev* 2004; 84: 803–33.
- Schwartz PJ. Clinical applicability of molecular biology: the case of long QT syndrome. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 88–91.
- Grace AA. Molekularne podłoże wydłużonego QT. W: Ciechanowicz A, Januszewicz A, Januszewicz W, Rużyłło W. Genetyka chorób układu krążenia. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2002: 125–32.
- James AF, Choisy SC, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog Biophys Mol Biol* 2005 (praca w druku, maszynopis dzięki uprzejmości autorów).
- Dilaveris PE. Molecular predictors of drug-induced prolongation of the QT interval. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3: 105–18.
- Grzelewska-Rzymowska I. Leki przeciwhistaminowe drugiej generacji w chorobach alergicznych. Rzeszów: Wydawnictwo Biblioteka; 2001.
- Vieweg WV, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics* 2004; 45: 371–7.
- Sala M, Vincentini A, Brambilla P, Montomoli C, Jogia JR, Caverzasi E, Bonzano A, Piccinelli M, Barale F, De Ferrari GM. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry* 2005; 25 (4): 1–6.
- Nykamp DL, Blackmon DL, Schmidt PE, Roberson AG. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine, and fluoxetine. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 543–6.
- Marcus FI. Electrocardiographic features of inherited diseases that predispose to the development of cardiac arrhythmias, long QT syndrome, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia, and Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 2000; 33 (supl): 1–10.
- Shah RR, Hondeghem LM. Refining detection of drug-induced proarrhythmia: QT interval and TRIAD. *Heart Rhythm* 2005; 2: 758–72.
- Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsades de pointes and sudden death. *Drugs* 2002; 62: 1649–71.
- Buckley NA, Chevalier S, Leditschke IA, O'Connell DL, Leitch J, Pond SM. The limited utility of electrocardiography variables used to predict arrhythmia in psychotropic drug overdose. *Crit Care* 2003; 7: 101–7.
- Harvey AT, Flockhart D, Gorski JC, Greenblatt DJ, Burke M, Werder S, Preskorn SH. Intramuscular haloperidol or lorazepam and QT intervals in schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1173–84.
- Strachan EM, Kelley CA, Bateman DM. Electrocardiogram and cardiovascular changes in thioridazine and chlorpromazine poisoning. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 541–5.
- Choi SY, Koh YS, Jo SH. 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: 888–95.
- Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 2005; 172: 1703–11.
- Aronowitz JS, Umbricht DS, Saffermann AZ. Clozapine and new-onset ECG abnormalities. *Psychosomatics* 1995; 36: 82–3.
- Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ, Kim YS. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 441–6.
- Abidi S, Bhaschara SM. From chlorpromazine to clozapine-antipsychotic adverse effects and the clinician's dilemma. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 749–55.
- Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano N, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, Sramek J, Shiovitz T, Middle M. 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: 62–9.
- Lin CH, Chen MC, Wang SY, Lin CY. Predictive factors for QTc prolongation in schizophrenic patients taking antipsychotics. *J Formos Med Assoc* 2004; 103: 437–41.
- Czekalla J, Beasley CM Jr, Dellva 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: 191–8.
- Dineen S, Withrow K, Voronowitch L, Munshi F, Nawbary MW, Lippmann S. QTc prolongation and high-dose olanzapine. *Psychosomatics* 2003; 44: 174–5.
- Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. *Psychosomatics* 2000; 41: 63–5.
- Fust BA, Champion KM, Pierre JM, Wirshing DA, Wirshing WC. Possible association of QTc interval prolongation with co-administration of quetiapine and lovastatin. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 264–5.
- Beelen AP, Yeo KTJ, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20: 215–9.
- Ward DI. Two cases of amisulpride overdose: A cause for prolonged QT syndrome. *Emerg Med Austral* 2005; 17: 274–6.

32. Sugiyama A, Satoh Y, Shiina H, Takeda S, Hashimoto K. Torsadegenic action of the antipsychotic drug sulpiride assessed using in vivo canine models. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 235–45.
33. Yerrabolu M, Prabhudesai S, Tawam M, Winter L, Kamalesh M. Effect of risperidone on QT interval and QT dispersion in the elderly. *Heart Dis* 2000; 2: 10–2.
34. Gluais P, Bastide M, Caron J, Adamantidis M. Risperidone prolongs cardiac action potential through reduction of K⁺ currents in rabbit myocytes. *Eur J Pharmacol* 2002; 31: 123–32.
35. Kelly DL, Love RC. Ziprasidone and the QTc interval: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35: 66–79.
36. Taylor D. Ziprasidone in the management of schizophrenia: the QT interval issue in context. *CNS Drugs* 2003; 17: 423–30.
37. Biswas AK, Zabrocki LA, Mayes KL, Morris-Kukoski CL. Cardiotoxicity associated with intentional ziprasidone and bupropion overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 79–82.
38. Teich J. Side effects of ziprasidone. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1355–6.
39. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 479–98.
40. Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Begaud B, Haverkamp W, Lader M, Moore N. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 2005; 28: 35–51.
41. Osterberg F, Aqvist J. Exploring blocker binding to a homology model of the open hERG K⁺ channel using docking and molecular dynamics methods. *FEBS Lett* 2005; 579: 2939–44.
42. Fernandez D, Ghanta A, Kauffman GW, Sanguinetti MC. Physicochemical features of the HERG channel drug binding site. *J Biol Chem* 2004; 279: 10120–7.
43. Hofman-Bang J, Jespersen T, Grunnet M, Larsen LA, Andersen PS, Kanters JK, Kjeldsen K, Christiansen M. Does KCNE5 play a role in long QT syndrome? *Clin Chim Acta* 2004; 345: 49–53.

*Adres: Dr Tadeusz Pietras, Klinika Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego,
ul. Kopcińskiego 22, 91-123 Łódź, tel./fax: (42) 6782129, e-mail: cital200@wp.pl*