

Olanzapin Kullanımı QT İntervali Normal Ölçülen Hastalarda T Dalga Tepe- T Dalga Sonlanım Noktaları İntervalini Uzatır

Olanzapine Usage Prolongs T Wave Peak To T Wave End Segment In Patients With Normal QT Interval

Osman Can Yontar¹, Gözde Yontar², Ahmet Tütüncü¹, Kemal Karaağaç¹, Erhan Tenekecioğlu¹, Alper Karakuş¹, Mehmet Melek¹¹Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, bursa, türkiye²Bursa Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Bursa, Türkiye**Yazışma adresi:** Osman Can Yontar Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi 152 evlermah, Prof. Tezok Cad, Bursa/TURKEY Tel: +905056808747 E-mail: drcanyontar@gmail.com**Geliş tarihi / Received:** 05.06.2014**Kabul tarihi / Accepted:** 09.07.2014

Bu çalışma "10th Annual Congress of the European Cardiac Arrhythmia Society" kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Özet

Amaç: Antipsikotik ilaçların QT intervalini uzatarak ani kardiyak ölüme yol açabildikleri uzun süredir bilinmektedir. İkinci nesil antipsikotikler, düşük aritmik etkileri nedeniyle birinci nesilden daha güvenli olarak değerlendirilmektedir. Olanzapin en sık kullanılan ikinci nesil antipsikotiklerden birisidir ancak QT intervaline olan etkisi için çelişkili veriler mevcuttur. Yapılan çalışmalar, 12-kanal elektrokardiyogramda T dalga tepe noktasından sonlanım noktasına kadar ölçülen intervalin (Tp-e) uzamasının ventriküler aritmogenezin belirteci olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın amacı, olanzapin tedavisi altındaki hastaların ventriküler repolarizasyon anormalliklerini Tp-e, Qt ve QTc intervalleri ve Tp-e/QT oranı kullanarak değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Hasta kayıtları retrospektif olarak incelendi. En az 3 aydır olanzapin kullanmakta olan şizofreni hastalarının EKG'leri incelendi. Yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu da karşılaştırma için gruba dahil edildi. Yüzeysel EKG'lerin dijital ortamda bilgisayar programıyla QT, QTc ve Tp-e intervalleri ölçüldü.

Bulgular: Her iki grubun demografik özellikleri benzerdi. Hastaların kullandığı Ortalama günlük olanzapin dozu $20,3 \pm 7$ mg idi. Her iki grup QT ($371,8 \pm 55,4$ vs. $362,61 \pm 34,7$; $p=0,440$) ve QTc ($455,98 \pm 49,3$ vs. $434,48 \pm 43,724$; $p=0,077$) intervalleri açısından farksızdı. Ancak Tp-e intervali olanzapin kullanan hastalarda anlamlı olarak uzamış bulundu ($89,5 \pm 31,8$ vs. $76,4 \pm 9,8$; $p=0,039$).

Sonuç: T dalgası tepe noktası-sonlanım noktası intervali, sol ventrikül transmural repolarizasyon dispersiyonunun göstergesi ve ventriküler aritmogenez belirteci olarak kabul edilmektedir. Tp-e/QT ise daha yeni bir parametre olup aynı defektlere işaret etmektedir. Bulgularımız, yalnızca olanzapin tedavisi alan hastalarda sağlıklı bireylere göre uzamış Tp-e intervali ve daha yüksek Tp-e/QT ($p=0,041$) göstermiştir. Antipsikotikler QT intervalini uzatmayabilir, ancak sadece Tp-e segmentindeki uzama da repolarizasyon heterojenitesine işaret edebilir. Tp-e ve Tp-e/QT ölçümlerinin antipsikotik olanzapin

kullanan hastalarda ventriküler aritmi riskinin belirteci olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Tp-e, aritmi, olanzapin

Abstract

Background: Antipsychotic drugs are long known to cause prolongation in QT interval which is a marker of increased risk for sudden cardiac death. Studies indicate that prolongation of the interval between the peak and end of the T wave (Tpeak to Tend, Tp-e) on the 12-lead ECG, is a marker of ventricular arrhythmogenesis. The aim of this study was to assess ventricular repolarization in patients who are on antipsychotic therapy by using Tp-e, QT and QTc interval and Tp-e/QT ratio.

Material and Method: Patient records were retrospectively analyzed. Electrocardiogram of 31 patients, who were on antipsychotic drug therapy (olanzapine) at least 3 months, were obtained and scanned. T wave peak to end interval, QT and corrected QT (QTc) intervals and some other ECG intervals were measured. Electrocardiograms of age and sex matched 31 healthy control individuals were also analyzed for comparison. Patients with critical coronary stenosis, moderate or severe valve disease, left and/or right heart failure, left and/or right ventricle hypertrophy, atrial fibrillation, right or left bundle block or patients who got pacemaker or ICD implanted were excluded.

Results: Both groups' baseline characteristics were similar. Mean olanzapine dose for patients was 20,3±7 mg. Both groups did not differ in QT (371,8±55,4 vs. 362,61±34,7; p=0,440) and QTc (455,98±49,3 vs. 434,48±43,724; p=0,077) interval measurements. However, patients who were on olanzapine had significantly longer Tp-e (89,5±31,8 vs. 76,4±9,8; p=0,039) than controls.

Discussion: T wave peak to end interval is a measure of transmural dispersion of repolarization in the left ventricle and accepted as a surrogate for increased ventricular arrhythmogenesis risk. Tp-e/QT is a relatively new marker which also indicates repolarization defects. Antipsychotic drugs are claimed to be responsible for QT prolongation and increase risk for Torsades de pointes. Our findings show that patients who are on olanzapine treatment alone, have significantly longer Tp-e and higher Tp-e/QT (0,23 vs. 0,21; p=0,041) than healthy controls. Antipsychotics may not prolong QT interval, however; may cause repolarization heterogeneity and lengthen the Tp-e segment of whole QT interval. Tp-e and Tp-e/QT are suggestive surrogates of ventricular arrhythmogenesis risk in patients who are on antipsychotic drugs.

Key Words: Tp-e, arrhythmia, olanza

GİRİŞ

Antipsikotik ilaçların olumsuz kardiyak etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanıldıkları şizofreni hastalarında ani kardiyak ölüm riskini arttırabildikleri uzun zamandır bilinmektedir (1, 2). Bu sınıf ilaçların kardiyak aritmojeniteyi arttırmak suretiyle ani kardiyak ölüme yol açtıkları düşünülmektedir (3). Ayrıca, antipsikotik ilaçların asıl kullanım alanı olan şizofreni hastalığının da otonomik fonksiyon

bozukluğuna yol açarak, ani kardiyak ölüm riskini ilaç kullanımına ek olarak arttırdığı da iddia edilmektedir (4, 5). Artmış aritmik riskin değerlendirilmesinde çoğu zaman hastaların elektrokardiyogramları (EKG) kullanılmıştır. Yüzeysel EKG'de QT intervali, düzeltilmiş QT intervali (QTc), QT dispersiyonu (QTd) gibi ölçümler kardiyak repolarizasyonheterojenitesini ortaya koymakta ve riskli hastaları tanımda faydalanılan parametrelerdir. Yüzeysel EKG'de ölçülen T dalgası tepe noktası-sonlanma

noktası intervali (Tp-e), yakın zamanda literatüre girmiş ve birçok hastalıkta ventriküleraritmojeniteyi değerlendirmek için kullanılmış bir parametredir (6, 7, 8). QT, QTc ve QTd gibi nispeten daha uzun zamandan bu yana kullanılan parametrelerle kıyaslandığı çalışmalarda, ventrikülerrepolarizasyon bozukluğunu işaret etmede en az bu ölçümler kadar güvenilir sonuçlar verdiği gösterilmiştir (8).

İkinci nesil antipsikotikler, birinci nesil olanlara göre aritmik etkilerinin daha az olması nedeniyle şizofreni tedavisinde sıklıkla tercih edilirler. Olanzapin, en sık kullanılan ikinci nesil (atipik) antipsikotiklerden birisi olup, QT ve QTc üzerine etkilerini araştıran farklı çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya konulmuştur (9, 10, 11). Çalışmamızın amacı, ikinci nesil (atipik) bir antipsikotik olan olanzapin tedavisi altındaki hastalardaki yüzeyel EKG değişikliklerini ve özellikle QT, QTc ve Tp-e intervallerini değerlendirmektir.

METOD

Hasta kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Antipsikotik ajan olarak olanzapin kullanan DSM-IV kriterlerine göre şizofreni tanısı konulmuş hastalar tespit edildi ve bilgilerine ulaşıldı. Hastalarda kritik koroner arter darlığı, orta ya da ciddi kalp kapak hastalığı, sol ya da sağ kalp yetmezliği, herhangi bir seviyede sol ya da sağ ventriküldilatasyonu/ hipertrofisi, atrialfibrilasyon, sağ ya da sol dal bloğu, pacemaker ya da kardiyak defibrilatörimplante edilmiş ise çalışmaya dahil edilmediler. Ayrıca olanzapin tedavisine 3 aydan daha kısa devam etmiş olanlar, QT intervali üzerine etkili başka ilaç kullanımı olanlar, hipertansiyon ve/veya diyabet tanısı almış olanlar da çalışmadan dışlandılar.

Hastaların EKG'lerine ulaşıldı. İstirahat EKG'sinde kalp hızı 60-80 vuru/dakika arasında ölçülen ve parazitsiz temiz kayıtlar alındı ve tarayıcıdan geçirilerek sanal ortama kaydedildi. Kağıda basılmış EKG üzerinden kumpas ile ölçüm yapılması hem yavaş

hem de tutarsız olabileceği için yüzeyel EKG ölçümleri bağımsız bir mühendis tarafından oluşturulan program vasıtasıyla yapıldı. Dijital ortamda MATLAB (MathWorks, Natick, Massachusetts, ABD) kodlarıyla oluşturulan programla analiz yapıldı. QT intervali QRS kompleks başlangıcından T dalgasının inen kısmı ile izoelektrik hattın birleşim yerine kadar, Tp-e intervali ise T dalgası zirve noktasından T dalgasının inen kısmı ile izoelektrik hattın birleşim yerine kadar belirlendi (Şekil 1). Eğer bir u dalgası varlığı söz konusu ise u dalga başlangıcından hemen önceki izoelektrik hat son nokta kabul edildi. Her parametre hem ekstremitelerde hem de prekordiyal derivasyonlarda mükerrer ölçüldü ve ortalama değer alındı. QTc değeri Bazett formülüne göre $QTc \text{ (milisaniye)} = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \text{ (saniye)}$ ile hesaplandı (12).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 13.0 programı kullanıldı. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Independent-samples t test kullanıldı. Nonparametrik verilerin karşılaştırılması için ise Mann-Whitney U testinden faydalanıldı.

BULGULAR

Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi kayıtlarında geriye dönük incelemede bulunan 42 hastadan 11 tanesi dışlanma kriterleri doğrultusunda veri analizine dâhil edilmedi. Olanzapin tedavisi almış 31 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 31 sağlıklı kontrolün verileri karşılaştırıldı. Yaş, erkek cins oranı ve sigara içiciliği gibi parametrelerde her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 1). Şizofreni hastalarının kullandığı günlük ortalama olanzapin dozu $20,3 \pm 7$ mg bulundu. Yüzeyel EKG parametrelerinde ise, QT ($371,8 \pm 55,4$ vs. $362,61 \pm 34,7$; $p=0,440$) ve QTc ($455,98 \pm 49,3$ vs. $434,48 \pm 43,7$; $p=0,077$) intervalleri açısından iki grup arasında fark izlenmezken, olanzapin kullanan hastalarda Tp-e intervali kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulundu ($89,5 \pm 31,8$ vs. $76,4 \pm 9,8$;

p=0,039). Tp-e/QT oranı da aynı şekilde olanzapin kullanan hastalarda yüksekti (0,23 vs. 0,21; p=0,041).

TARTIŞMA

Şizofreni tanısı konulan hastalarda en önemli sorunlardan ikisi, artmış kardiyovaskülmorbiditye/mortalite ve artmış ani kardiyak ölüm riskidir (1,2). Bu problemler şizofreni hastalarının sağlıksız yaşam tarzına bağlı olarak artmış sigara kullanımı, obezite, yüksek kolesterol, hipertansiyon ve diyabet gibi faktörlerin yanında antipsikotik ilaçların yan etkilerine de bağlıdır (3). Aynı zamanda şizofreninin kendisine bağlı otonomik bozukluklar, örneğin azalmış parasempatik ve artmış sempatik aktivitenin varlığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bozulmuş kardiyak otonomi, kalp hızı kompleksitesinde (kalp hızı değişkenliğine benzer nonlinear bir analiz) ve QT değişkenliğinde artma ile kendini gösterebilir (13).

Şizofreni tedavisinde kullanılan ikinci nesil antipsikotiklerin QT intervali üzerine etkileriyle ilgili çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Risperidon ile olanzapin'in karşılaştırıldığı 3 çalışmanın sonuçları birbirinden oldukça farklıdır. Çalışmalardan birinde (9) risperidona bağlı QTc uzaması 4,4 milisaniye iken olanzapin alan hastalarda 4,9 milisaniye olarak bulunmuştur. Diğerinde ise, risperidon kullanan hastalarda 1,3 milisaniye uzama tespit edilirken olanzapin kullananlarda benzer olarak 1,2 milisaniye uzama olmuştur (10). Son olarak, risperidonun 8 ve 16 mg dozları için ayrı ayrı QTc uzaması 3,8 ve 3,9 milisaniye olarak bulunurken, olanzapin 20 mg doz için 1,7 milisaniye ölçülmüştür (11).

QT, QT değişkenliği ve QT dispersiyonu gibi ani kardiyak ölüm risk belirteci kabul edilen parametreler genellikle kalp hızından etkilenirler. Ancak, son yıllarda ventriküler aritmogenezini işaret etmedeki güvenilirliği üzerine birçok yayın yapılmış olan Tp-e intervali ve özellikle de Tp-e intervalinin QT (QTc)'ye

oranının kalp hızından etkilenme açısından sayılan parametrelere göre daha güvenilir olduğu ortaya konulmuştur (14). Olanzapin gibi QT intervali üzerine etkili olan bir ilacı değerlendirmede Tp-e'nin ve ilişkili oranların çalışmamızda kullanılması sonucunda, olanzapine bağlı QT ve QTc'de uzama saptamamıza rağmen Tp-e ve Tp-e/QT oranında anlamlı bozulma saptadık. Toplam QT intervalinde yani ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonun beraber değerlendirildiğinde fark olmamasına karşın Tp-e ve ilişkili ölçümlerin bozuk çıkması, Tp-e'nin ventriküler repolarizasyonun son fazını temsil ediyor olmasına bağlı olabilir. Repolarizasyonun son fazındaki geç rektifiye edici potasyum kanalları üzerine bloke edici etkisiyle bu fazı uzatıyor olması Tp-e'deki uzamayı açıklayabilir (15).

Ayrıca, daha önce bahsettiğimiz gibi şizofreninin kardiyak otonomik düzenlemeyi bozucu etkileri de Tp-e intervalini özellikle etkiliyor olabilir. Yakınlarda yapılan bir hayvan çalışmasında, otonomik regülasyonu bozulmuş farelerde ölçülen Tp-e intervali sağlıklı deneklerden istatistiksel anlamlı olarak uzamış bulunmuştur (16). Olanzapin tedavisinin; potasyum kanalı blokajı gibi direkt kardiyak olmayan, santral etkileri de ani kardiyak ölüm riskinde artışa neden oluyor olabilir.

Sonuç olarak, ikinci nesil bir antipsikotik olan olanzapinin daha önceki çalışmalarda çelişkili sonuçlar gösteren QT intervali etkisi bizim çalışmamızda nötr bulunmuştur. Kardiyak aritmik ölüm risk belirteci olarak Tp-e intervalini kullandığımız ölçümlerde ise, kontrol grubundan anlamlı derecede uzamış olduğu görülmüştür. Tp-e intervalinin QT normal olmasına rağmen uzamış bulunması bizce kritik bir anlam taşımaktadır. Tp-e intervali, hem kalp hızından etkilenmemesi, hem olanzapinin etki ettiği repolarizasyon son fazındaki potasyum kanal blokajını gösterebilme imkanı, hem de olanzapinin santral etkisiyle daha çok bozulan kardiyak otonominin belirteci olması açısından bu hasta grubunda

risk değerlendirmede elverişli bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

KISITLILIKLAR

Çalışmamızın retrospektif tasarımı ve hasta sayısının

nispeten az olması önemli kısıtlılıklardır. Daha çok hastanın dahil edildiği ve prospektif tasarlanan çalışmalar bu konuya daha çok ışık tutacaktır.

Tablo 1. Hastaların yüzeysel elektrokardiyografik ölçümlerinin ve bazal özelliklerinin karşılaştırılması

Parametre	Olanzapin grubu (n=31)	Kontrol grubu (n=31)	P değeri
Yaş (yıl)	34±9,3	40±12,7	0,065
Ejeksiyonfraksiyonu (%)	61,8±5,2	62,6±4,9	0,538
Erkek cinsiyet (%)	77,4 (n=24)	74,2 (n=23)	0,769
Sigara içiciliği (%)	35,5 (n=11)	35,5 (n=11)	1,000
QT (milisaniye)	371,8±55,4	362,61±34,7	0,440
QTc (milisaniye)	455,98±49,3	434,48±43,7	0,077
Tp-e (milisaniye)	89,5±31,8	76,4±9,8	0,039
Tp-e/QT	0,23±0,06	0,21±0,02	0,046

Tp-e: T dalgası tepe noktası-sonlanma noktası intervali

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar:

- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *AmHeart J.* 2005;150:1115-1121.
- Casey DE, Hansen TE. Excessive morbidity and mortality in schizophrenia. In: Meyer JM, Nasrallah HA, eds. *Medical Illness and Schizophrenia.* Washington, DC: American Psychiatric. Pub.; 2006;210-222.
- Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ.* 2002;325:1070.
- Bar KJ, Letsch A, Jochum T, et al. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2005;39:519-527.
- Toichi M, Kubota Y, Murai T, et al. The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. *Int J Psychophysiol.* 1999;31:147-154.
- Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2009;42:555-560.
- Castro Hevia J, Antzelevitch C, TornésBárcaga F, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am CollCardiol.* 2006;47(9):1828-34
- Savelieva I, Yap YG, Yi G, et al. Comparative reproducibility of QT, QT peak, and T peak-T end intervals and dispersion in normal subjects, patients with myocardial infarction, and patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*1998;21:2376.
- Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17:407-418.
- Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2001;158:765-774.
- Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, 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;24:62-69.
- Bazett JC. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920;7:353-367.
- Bär KJ, Koschke M, Berger S, et al. Influence of olanzapine on QT variability and complexity measures of heart rate in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Dec;28(6):694-8.
- Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17:85-94.
- Morissette P, Hreiche R, Mallet L, Vo D, Knaus EE, Turgeon J. Olanzapine prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Psychopharmacol.* 2007 Sep;21(7):735-41. Epub 2006 Nov 8.
- Piccirillo G, Moscucci F, D'Alessandro G, et al. Myocardial repolarization dispersion and autonomic nerve activity in a canine experimental acute myocardial infarction model. *Heart Rhythm.* 2014 Jan;11(1):110-8.