

## **RISUL CARDIOVASCULAR AL HALOPERIDOLULUI VERSUS ANTIPSIHOTICE ATIPICE ÎN TERAPIA SCHIZOFRENIEI**

**Irina Dobrin<sup>1</sup>, R.P. Dobrin<sup>1</sup>, Gabriela Chele<sup>1</sup>, C. Ștefănescu<sup>1</sup>, A. Knieling<sup>2</sup>, Roxana Chiriță<sup>1</sup>**

Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr.T. Popa” Iași

Facultatea de Medicină

1. Disciplina de Psihiatrie

2. Disciplina de Medicină legală

**CARDIOVASCULAR RISK OF HALOPERIDOL VS. ATYPICAL ANTI-PSYCHOTIC DRUGS IN SCHIZOPHRENIA TREATMENT (Abstract):** The present study examined the safety of the atypical antipsychotic drugs sertindol, olanzapine and quetiapine used in the treatment of schizophrenia. Haloperidol, a typical antipsychotic drug, was used for comparison. These data may account for the different therapeutic effects and side-effect profiles (cardiovascular risk) of typical and atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. **Key words:** SERTINDOL, OLANZAPINE, QUETIAPINE, QTC

Medicația antipsihotică a reprezentat mult timp principalul remediu terapeutic în schizofrenie, odată cu introducerea clorpromazinei și descoperirea ulterioară a diferitelor substanțe antipsihotice (1). În prezent există un număr impresionant de antipsihotice convenționale al căror mecanism de acțiune constă în blocarea postsinaptică a receptorilor dopaminici D2, blocarea în diferite grade a receptorilor noradrenergici, colinergici și histaminici (2). Prin această acțiune se realizează efectele terapeutice în faza acută și în faza cronică, dar și o serie de efecte secundare, care limitează eficiența terapeutică. Noua generație de antipsihotice a fost completată prin lansarea olanzapinei, quetiapinei, risperidonei, sertindole, zotipine (3,4). Aceste noi antipsihotice acționează prin blocarea receptorilor D2 și a receptorilor serotoninici de tip 2A la nivel frontal și în sistemul striat, fapt care conduce la scăderea efectelor secundare extrapiramidale.

### **OBIECTIVE**

Obiectivul acestui studiu este de a com-

para profilul de siguranță al haloperidolului cu olanzapina, sertindolul și quetiapina, în ceea ce privește efectul aritmogen al neurolepticelor prin creșterea intervalului QTc (5).

### **MATERIAL ȘI METODĂ**

Studiul a constat în înrolarea, evaluarea, urmărirea clinico-terapeutică a 60 de pacienți internați în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie “Socola” între anii 2008-2009.

Pacienții au fost împărțiți în 4 subloturi egale în funcție de medicația primită:

- LOT 1 - Haloperidol;
- LOT 2 - Olanzapină;
- LOT 3 - Sertindol;
- LOT 4 - Quetiapină

**Criteriile de includere** pentru acest studiu au fost:

- bărbați sau femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani;
- diagnosticați cu schizofrenie (orice subtip) conform ICD-10 de cel puțin 1 an;
- să aibă un scor PANSS > 70;
- CGI-S = 4;
- traseu ECG (12 derivații) cu aspect mor-

## Riscul cardiovascular al haloperidolului versus antipsihotice atipice în terapia schizofreniei

fologic normal;

- au semnat consimțământul informat după ce li s-a explicat scopul și procedurile cerute de protocol;
- capacitate de înțelegere.

**Criteriile de excludere** sunt enumerate mai jos:

- dacă erau diagnosticați cu sindrom de dependență la alcool sau la alte substanțe;
- internați împotriva voinței lor;
- femeie însărcinată sau care alăptează;
- istoric de alergii la haloperidol, olanzapina, sertindol și quetiapina sau la excipienții acestora;
- istoric de rezultate pozitive la testele serologice pentru virusul hepatitei B, C și HIV;
- istoric de sindrom neuroleptic malign;
- istoric de glaucom cu unghi închis;
- orice afecțiune somatică neechilibrată;
- leucopenie;
- orice probleme cardiovasculare, respiratorii, neurologice, renale, hepatice, endocrine, hematologice sau imunologice netratate;
- istoric de malignitate în ultimii 5 ani;
- diskinezie moderată sau severă în timpul înrolării;
- ideea suicidară sau tendințe violente în perioada de titrare a medicației;
- lipsa eficacității uneia dintre substanțele cercetate în antecedente.

### Design-ul studiului

Design-ul studiului a fost structurat astfel: vizite săptămânale în prima lună, apoi vizitele au fost lunare până la 1 an. Retragerea pe parcursul studiului s-a făcut în urma:

- deciziei medicului în cazul unor evenimente adverse severe sau modificări clinice semnificative a unor parametri de laborator;
- deciziei pacientului;
- modificării sau întreruperii medicației de studiu, indiferent de motiv (absența eficacității, solicitarea pacientului, sarcină etc.).

### Perioada de studiu I: screening-ul

**Vizita 1 (V1)** (durata: 2 zile) Rezulta-

tele testelor screening trebuie obținute și interpretate înainte de cea de a doua vizită (V2).

Pentru ca subiectul să poată continua participarea în studiu, a fost necesar ca toate criteriile de înrolare să fie îndeplinite la V2. Nu a fost obligatorie finalizarea testelor într-o singură zi. Pentru completarea tuturor procedurilor pot fi alocate două zile.

După V1 se va întrerupe orice medicație cu efect psihotrop; invitarea pacientului de a lua parte la acest studiu și semnarea consimțământului informat; consemnarea datelor de identificare; diagnosticul; antecedentele personale patologice; antecedentele heredo-colaterale; anamneza socio-profesională; verificarea parametrilor vitali (tensiune arterială, puls, temperatură); măsurarea taliei și a greutateii; înregistrarea ECG; test de sarcină (pentru femei); examene de laborator (ionogramă, glicemie, hemogramă, TGP, TGO, colesterol, uree, creatinină).

### Perioada de studiu II

Pe parcursul acestei faze pacienții au primit haloperidol 5 - 10 mg/zi, sertindol 12- 16 mg/zi, olanzapină 5 - 20 mg/zi, quetiapină 600-800 mg/zi. Doza zilnică eficace a fost stabilită prin titrare. Înregistrarea ECG a fost realizată la fiecare vizită.

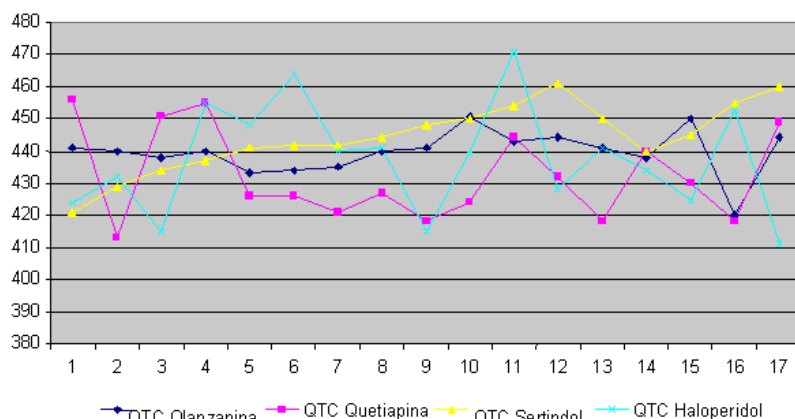
### Analiza statistică

Deoarece numărul de subiecți este redus, eșantioanele sunt mici, repartiția caracteristicilor studiate este normală, iar de la o vizită la alta scade numărul pacienților din eșantion, am aplicat testul *t-Student*. Testul reprezintă pragul ce separă descriptivul de începutul cercetării analitice.

Datele au fost introduse și prelucrate cu ajutorul funcțiilor statistice din *Microsoft Excel* (Microsoft Corp.) și pachetul de analiză statistică *SPSS 14.0* (SPSS Inc.).

Rezultatele sunt exprimate ca media plus sau minus deviația standard (DS). S-a considerat pragul de semnificație statistică  $p(\text{Sig.}) < 0,05$  (fig. 1).

Din anii '60, când au fost raportate primele cazuri de morți subite la pacienți aflați



**Fig. 1.** Monitorizarea ECG pe parcursul studiului (variația intervalului QTc la cele patru antipsihotice)

în tratament cu antipsihotice, a existat o preocupare crescândă a comunității psihiatrice în legătură cu efectele adverse cardiovasculare ale antipsihoticelor. În anii '90 a devenit clar că mesoridazina, un antipsihotic convențional, poate provoca torsada vârfurilor (6).

Torsada vârfurilor reprezintă un tip specific de tahicardie ventriculară, caracterizată printr-un aspect polimorf al complexelor QRS, care variază în amplitudine și în lungimea ciclului, creând aspectul unor oscilații în jurul liniei de bază. Acest ritm este precedat de o prelungire marcată a intervalului QT, adesea  $>600$  ms. Intervalul QT, măsurabil pe ECG, include atât durata depolarizării, cât și a repolarizării ventriculare și variază invers proporțional cu frecvența cardiacă. Intervalul QT corectat în funcție de frecvența cardiacă se calculează conform formulei  $QTc = QT/RR \cdot 0,5$ . Torsada vârfurilor poate progresa către fibrilație ventriculară și moarte subită. Prolungirea intervalului QTc  $>450$  ms sau o creștere cu  $>10\%$  a intervalului QTc față de momentul inițierii terapiei cu antipsihotice sunt privite ca indicatori ai unui risc crescut de apariție a torsadei vârfurilor (7,8).

Din acest motiv a fost realizată monitorizarea ECG pe parcursul studiului, asigurând un profil de siguranță din punct de

vedere cardiovascular pentru pacienții înrolați. Se observă că cea mai mare creștere a intervalului QTc a fost înregistrată în cazul haloperidolului la vizita 11 (471 ms). Sertindolul determină o creștere a intervalului QTc până la vizita 12, apoi urmează o scădere a acestor valori până la finalul protocolului unde înregistrăm din nou o creștere a valorilor. În ceea ce privește quetiapina, s-au raportat cazuri rare de prelungire a intervalului QTc, în timpul desfășurării protocolului. Acestea au fost înregistrate la doi pacienți din acest lot care și-au administrat doze mai mari decât cele prevăzute în protocol.

În concluzie, toate antipsihoticele atipice au fost asociate cu o ușoară prelungire a intervalului QTc. Această prelungire nu s-a constituit într-un risc veritabil pentru pacient, din punct de vedere vital, ceea ce ne îndreptățește să utilizăm cu încredere medicația antipsihotică. Global, beneficiile sunt semnificativ superioare, pacientul funcționează, este reintegrat, motiv pentru care riscul cardiogen îl considerăm poate exagerat.

Prudența este oportună în prescrierea medicației antipsihotice. Excesul de prudență defavorizează gestionarea cazului. Nu trebuie să uităm că tratamentul în schizofrenie este cronic și obligatoriu va fi indicat un antipsihotic. Toate ghidurile recomandă

## Riscul cardiovascular al haloperidolului versus antipsihotice atipice în terapia schizofreniei

în prima linie un antipsihotic atipic, iar cele utilizate în studiul nostru fac parte din protocolul obișnuit de tratament. De asemenea, trebuie să reținem că nici un antipsihotic folosit nu a fost asociat cu torsada vârfurilor.

### BIBLIOGRAFIE

1. Altamura AC, Bobes J, Cunningham Owens D et al. Schizophrenia: diagnosis and continuing treatment. Principles of practice from the European Expert Panel of the Contemporary Treatment of Schizophrenia. *Int J Psy Clin Practice* 2000; 4 (suppl.1): 1-12.
2. Bisol LW, Brunstein MG, Ottoni GL et al. Is flunarizine a long-acting oral atypical antipsychotic? A randomized clinical trial versus haloperidol for the treatment of schizophrenia. *J Clin Psy* 2008; 69 (10): 1572-1579.
3. Chiriță V, Papari A. *Tratat de psihiatrie*. vol. 1. Constanța: Ed. Fundației „Andrei Șaguna”, 2003.
4. Stepkovitch K, Heagle Bahn C, Gupta R. Low-dose haloperidol-associated QTc prolongation. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (10): 1963-1964.
5. Isbister GK, Duffull SB. Quetiapine overdose: predicting intubation, duration of ventilation, cardiac monitoring and the effect of activated charcoal. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24 (4): 174-180.
6. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S. Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. *Arch Gen Psy* 1991; 48: 734-745.
7. Lewis R, Bagnall AM, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 20 (3): CD001715.
8. Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD004410.

### NOUTĂȚI

#### ANOMALII CITOGENETICE DECELANTE LA PACIENȚII CU AZOOSPERMIE NON-OBSTRUCTIVĂ ȘI OLIGOSPERMIE SEVERĂ

Koşar și Ozcelik au analizat 115 bărbați cu sterilitate (92 cu azoospermie și 23 cu oligospermie severă) care au fost investigați citogenetic - înaintea utilizării unei tehnici de reproducere asistată - la Spitalul din Isparta, Turcia. A fost utilizat și un grup martor constituit din 60 de bărbați cu fertilitate normală. Analiza cromozomială, efectuată la toți pacienții, s-a bazat pe culturi de limfocite din sângele periferic. De asemenea, la toți pacienții, au fost efectuate teste hormonale (LH, FSH, testosteron și prolactina) și ecografie testiculară. Prevalența anomaliilor cromozomiale decelate a fost de 4,3% (5/115) și a inclus 4 cazuri cu sindrom Klinefelter și 2 cazuri cu disgenезie testiculară, 46,XX. Toate anomaliile au fost decelate la pacienți cu azoospermie (5,4% - 5/92). Bărbații cu oligospermie severă și cei din lotul martor nu au prezentat anomalii cromozomiale. A existat o diferență semnificativă între valorile serice ale FSH, LH și ale volumului mediu testicular la pacienții cu azoospermie și oligospermie severă, comparativ cu lotul martor ( $p < 0,05$ ), precum și între pacienții cu azoospermie și cei cu oligospermie ( $p < 0,05$ ). Frecvența crescută a anomaliilor cromozomiale decelate la bărbații cu sterilitate, sugerează necesitatea efectuării de rutină a analizei cromozomiale și a acordării sfatului genetic, în cazul acestor pacienți, înaintea aplicării unei tehnici de reproducere asistată (Koşar PA, Ozçelik N, Koşar A. Cytogenetic abnormalities detected in patients with nonsobstructive azoospermia and severe oligozoospermia. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27 (1): 17-21).

Lăcrămioara Butnariu