

## Määrääkö EKG psyykenlääkityksen?

**Useiden psyykenlääkkeiden tiedetään pidentävän QT-aikaa. Pidentynyt QT-aika puolestaan altistaa erälle sydämen rytmihäiriöille. Psyykenlääkkeitä ei kuitenkaan voida laittaa järjestykseen sydänperäisen äkkikuoleman riskin perusteella.**

Pitkästä QT-ajasta ja siihen liittyvästä rytmihäiriön ja äkkikuoleman riskistä on viime vuosina kirjoitettu paljon, ja useita lääkkeitä on vedetty markkinoilta niiden aiheuttamien EKG-muutosten takia. Tällaisen hankinnaisen, lääkkeen tai lääkkeiden aiheuttaman pidentyneen QT-ajan lisäksi potilaalla voi olla myös synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä. Tilanteet voivat osua myös osittain päällekkäin siten, että kun oireettomalle pitkän QT-ajan kantajalle aloitetaan altistava lääkitys, EKG-muutokset korostuvat. Tässä kirjoituksessa pidentyneellä QT-ajalla tarkoitetaan sykekorjattua QTc-aikaa eli Bazzen tai Friderician kaavalla laskettua sykkeen huomioon ottavaa QT-aikaa.

Nykyisin lääkkeitä vaaditaan tutkimuksia niiden vaikutuksesta QT-aikaan jo ennen mahdollisen myyntiluvan myöntämistä. QT-aika onkin yksi tutkimimmista mahdollisista haittavaikutuksista uusien lääkkeiden kohdalla. Tämä on johtanut siihen, että varsin monen lääkkeen kohdalla on maininta mahdollisesta QT-ajan pidentymisestä, vaikka ei olisi tietoa löydöksen klinisestä merkityksestä.

### Mitkä tekijät vaikuttavat QT-aikaan?

Potilaan henkilökohtaiset ominaisuudet vaikuttavat QT-ajan pitenemisen riskiin. Riski on sitä suurempi, mitä iäkkäämmästä henkilöstä on kyse. Muita riskitekijöitä ovat naissukupuoli, kardiovaskulaarisairaudet (ml. mahdollisesti taustalla oleva synnynnäinen pitkä QT-aika) sekä suuri lääkeainepitoisuus. Riskiä lisäävät lisäksi elektrolyyttihäiriöt ja niille altistavat tilanteet, kuten syömishäiriöt, aliravitsemus ja diureetit. Myös eräät muut samanaikaiset sairaudet lisäävät riskiä.

Toisaalta lääke voi yksinään käytettynä olla QT-ajan suhteen neutraali, mutta yhdessä potilaan käyttämien muiden lääkkeiden kanssa voi seurauksena olla joko farmakokineettinen tai farmakodynaaminen yhteisvaikutus. Farmakokineettisen yhteisvaikutuksen taustalla on yleensä CYP-entsyymien tai kuljettajaproteiinien kautta välittyvä yhteisvaikutus. Tällöin QT-aikaa pidentävän lääkkeen pitoisuus suurenee ja vaikutus voimistuu. Farmakodynaaminen yhteisvaikutus on seurauksena, kun annetaan useampaa QT-aikaan vaikuttavaa valmistetta ilman lääkeainepitoisuuksien muutoksia. Vaarallista on, jos nämä molemmat yhteisvaikutustyytit esiintyvät samanaikaisesti.

### Kääntyvien kärkien kammiotakykardia

Vaarallista ei ole pitkä QT-aika itsessään vaan pidentyneeseen QT-aikaan liittyvä kääntyvien kärkien kammiotakykardia, torsades des pointes eli TdP. TdP puolestaan laukaisee helposti kammiövärinän. Ongelmana on, ettei ole mitään tiettyä QT-ajan pituutta, joka TdP:n aiheuttaa. Ei myöskään pystytä ennustamaan, kenelle TdP ilmaantuu niistä potilaista, joilla on lääkkeen aiheuttama pidentynyt QT-aika.

QT-ajan suhteen tunnistetaan potilaissa riskitekijöitä, mutta TdP:n suhteen tilanne ei ole yhteneväinen. Markkinoilla on lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa merkittävästi, mutta silti niihin ei ole kuvattu liittyvän äkkikuolemia TdP-mekanismilla. Toisaalta vaatimatonta QT-ajan pidentymä on voinut johtaa äkkikuolemaan.

Asiaa on myös vaikeaa tutkia luotettavasti. Myyntilupaa edeltävissä tutkimuksissa sekä terveet vapaaehtoiset että potilaat on valittu tarkoin kriteerein. Heidän määränsä on yleensä pieni, eivätkä harvinaisemmat haittavaikutukset tule esiin vielä tuolloin. Laajemmissa potilastutkimuksissa taas potilailla on muita tilanteeseen vaikuttavia sairauksia ja useampia lääkkeitä, jolloin on mahdotonta sanoa, mikä on kunkin lääkkeen osuus.

Myös kirjallisuudesta löytyvät potilastapaukset ovat hyvin vaihtelevia. Kyseessä voi olla hankala lääkeyliannostus ja siihen liittyvä korkea lääkeainepitoisuus tai potilaalla voi olla muita rytmihäiriöille altistavia sairauksia. Myös valmisteen asema markkinoilla vaikuttaa tilanteeseen: paljon käytetystä ja kauan markkinoilla olleesta valmisteesta löytyy potilastapauksia useammin kuin vähemmän käytetystä.

### Psykoosilääkkeet

Psykoosien hoidosta on olemassa Käypä hoito -suositus, jota on vastikään ansiokkaasti referoitu Suomen Lääkärilehden artikkelissa (Leinonen ym. 2015). Vanhimmat psykoosilääkkeet ovat olleet markkinoilla jo kymmeniä vuosia, ja siten niistä on ehtinyt kertyä kymmenkertaisesti myös käyttökokemuksia ja potilastapauksia uusimpiin atypisiin psykoosilääkkeisiin verrattuna. Toisaalta uusimpia lääkkeitä tutkitaan juuri QT-ajan suhteen aiempaa järjestelmällisemmin ennen niiden markkinoille tuloa.

Suomessa nykyisin käytetyimmät psykoosilääkkeet ovat olantsapiini ja ketiapiini, ja myös klotsapiiniin, aripipratsolin sekä litiumin käyttö on tavallista. Olantsapiini, ketiapiini ja klotsapiini pidentävät kaikki hieman QT-aikaa. Olantsapiiniin ei kuitenkaan ole kuvattu liittyvän yhtään TdP tapauksia, ja klotsapiiniin sekä ketiapiiniin liitetyt tapaukset ovat olleet vähäisiä. Klotsapiinilla kaksi tapauksia 2,8 miljoonaa potilasvuotta kohden. Ketapiiniin tapausselostuksista osa liittyi yliannostustilanteisiin, jolloin lääkkeen pitoisuus oli ollut tarkoitettua korkeampi. Vaikka tablettimuotoinen aripipratsoli ei tutkimuksissa ole pidentänyt QT-aikaa, on siihen kuitenkin kuvattu liittyvän TdP-tapaus.

Haloperidoliin, sertindoliin, tsiprasidoniin ja tioridatsiiniin (erityislupavalmistet) on todettu liittyvän selkeästi pidentyneen QT-ajan riski. Näistä haloperidoli, sertindoli ja tsiprasidoni ovatkin Pharmaca Fennican mukaan vasta-aiheisia potilailla, joilla on todettu pidentynyt QT-aika.

Risperidoniin on myös kuvattu liittyvän äkkikuolemia ja sydänongelmia, mutta osassa tapausselostuksia potilailla oli selkeästi myös muita altistavia tekijöitä. Vaikka tsiprasidoni pidentää QT-aikaa enemmän kuin olantsapiini, ketiapiini ja risperidoni, ei TdP-tapauksia ole sen enempää. Tämä voi toisaalta johtua vähäisestä käyttökokemuksesta eli tsiprasidonille altistuneen potilasmäärän pienuudesta.

Klorpromatsiiniin ja levomepromatsiiniin ongelmat nousevat esiin lähinnä suurilla annoksilla (100 mg). Samoin erityisesti haloperidoliin on liittynyt vahvasti annosriippuvaisuus.

### Masennuslääkkeet

Masennuksen lääkehoidossa tutkimukset ovat paljon keskittyneet selektiivisiin serotoniinin takaisinoton estäjiin eli SSRI-lääkkeisiin, ja myös QT-ajan suhteen niistä on eniten tutkimuksia. Samoin käyttökokemukset näistä valmisteista ovat runsaita. Näiden lisäksi Suomessa melko runsaasti käytetty valmiste on venlafaksiini, joka yhdessä duloksetiiniin ja milnasipraaniin kanssa kuuluu serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiin (SNRI). Myös mirtatsapiini on melko suosittu valmiste. Vanhemmat trisykliset antidepressantit ja moklobemidi ovat jääneet masennuksen hoidossa vähemmälle käytölle.

Masennuslääkkeisiin liittyy sama tutkimusongelma kuin psykoosilääkkeisiin. Tutkimuksissa on keskitytty mittaamaan QT-aikaa, ja TdP-tapaukset tai äkkikuolemat on raportoitu lähinnä potilastapauksina. Trisyklisiin antidepressanteihin näyttäisi kautta linjan liittyvän selkeämmin pidentynyt QT-aika kuin SSRI-lääkkeisiin. Kuitenkin ne yleensä lisäävät TdP-riskiä vain, jos potilaalla on muitakin sille altistavia tekijöitä. SSRI-lääkkeistä sitalopraami ja essitalopraami pidentävät QT-aikaa keskimäärin enemmän kuin muut SSRI-lääkkeet, ja sitalopraamiin on myös kuvattu liittyvän TdP-tapauksia. Selkeästi essitalopraamiin liittyviä TdP-tapauksia ei kirjallisuudesta löydy, ja se saattaa olla hieman turvallisempi rytmihäiriöprofiililtaan kuin sitalopraami.

Vaikka kliinisesti merkittävä QT-ajan pidentymä on harvinaista, on sen riski kuitenkin pidettävä mielessä. Näyttää siltä, essitalopraamiin ja sitalopraami pidentävät QT-aikaa enemmän kuin fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini ja sertraliini.

### Tärkeintä on tunnistaa riskipotilaat

Kuten aina potilaiden hoidossa, myös psykoosi- tai masennuslääkkeiden kohdalla täytyy punnita lääkkeen aiheuttamat hyödyt ja haitat. Yhdenkään psykoosi- tai masennuslääkkeen ei voi sanoa olevan täysin turvallinen QT-ajan suhteen, toisaalta liialliseen pelkoonkaan ei ole syytä. Tärkeintä on tunnistaa suurimman riskin potilaat, vanhukset ja kardiovaskulaarisairauksia sairastavat potilaat sekä mahdolliset useampaa riskilääkettä käyttävät. Varotoimia ovat EKG-rekisteröinti erityisesti näiltä potilailta jo ennen hoitoa ja hoidon aikana sekä tarkempi seuranta, jos potilaalla on ripuli tai syömishäiriö tai muuten epäillään kaliumtason vaihtelua.

Jos potilas on kardiovaskulaaritekijöiden suhteen terve ja hyväkuntoinen, kannattaa psykenlääkitys valita psykiatrisen arvion mukaan. Jos potilaalla on paljon riskitekijöitä, on suositeltavaa valita QT-aikaa vähemmän pidentävä valmiste ja lisäksi seurata häntä alkuun tarkemmin.

Outi Lapatto-Reiniluoto

*LT, sisätautien ja kliinisen farmakologian erikoislääkäri  
Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri*

Artikkeli on kirjoitettu 21.4.2015 ja julkaistu verkossa 2.7.2015.

[Takaisin](#)

### HYVÄ TIETÄÄ

#### QT-AIKAA PIDENTÄVIÄ TEKIJÖITÄ

ikä

naissukupuoli

kardiovaskulaarisairaudet (brakykardia, sydämen vajaatoiminta, synnynnäinen pitkä QT-aika)

suuri lääkeainepitoisuus

elektrolyyttihäiriöt (hypokalemia, hypomagnesemia, hypokalsemia)

ravitsemuksen puutteet (syömishäiriöt, aliravitsemus)

eräät samanaikaiset sairaudet (munuaisten tai maksan vajaatoiminta, diabetes, hypotyreoosi, keskushermoston vamma)

#### KIRJALLISUUTTA

Aro A, Parikka H. EKG-poikkeavuuksien kliininen merkitys. *Suom Lääkäril* 2015; 6: 301–7.

Deshmukh A, ym. Prolonged QTc interval and torsades de pointes induced by citalopram. *Tex Heart Inst J* 2012; 39: 68–70.

Fimea, Kela. Suomen lääketilasto 2013.

Korhonen P. Pitkä QT-oireyhtymä. *Suom Lääkäril* 2011; 3: 185–6.

Leinonen E, ym. Psykoosien käypä lääkehoito. *Suom Lääkäril* 2015; 13: 891–5.

Nelson S, Leung JG. Torsades de pointes after administration of low-dose aripiprazole. *Ann Pharmacother* 2013; 47: e11.

Nurminen ML. Vanhakin lääke voi yllättää. *Sic!* 2011; 1(1): 42–3.

Toivonen L, ym. Pitkä QT-oireyhtymä: kansallinen suositus. *Duodecim* 2008; 124: 902–12.

Vieweg WVR, ym. Risperidone, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: a systematic review of case reports. *Psychopharmacology* 2013; 228: 515–24.

Warner B, Hoffmann P. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug react Toxicol Rev* 2002; 21: 189–203.

Åström-Lilja C, ym. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 587–92.