שינויי QTc ואירועים קרדיווסקולריים מוקדמים בטיפול אנטידכאוני

שם המאמר: QTc changes and early major adverse cardiovascular events associated with antidepressant treatment for major depressive disorder in adults: individual participant data network meta-regression of double blind randomised trials

כתב עת: The BMJ | **פורסם:** 23 בספטמבר 2026, כרך 394, e100600 | **Impact Factor:** 43.0 (2024, לפי Journal Citation Reports/Wikipedia)

מחברים: Edoardo Giuseppe Ostinelli (ראשון ומתכתב, אחראי-ערב) ... Andrea Cipriani (אחרון)

הערה: זהו מחקר אמפירי מקורי — מטא-רגרסיית רשת מבוססת נתוני-משתתפים-בודדים (IPD) בשילוב מטא-אנליזה מצרפית (aggregate). הפרוטוקול נרשם מראש ב-(osf.io/c8k65) Open Science Framework, עם רשימת סטיות מהתכנון המקורי המפורטת בנספח. שלושה מטופלים/בני ציבור עם ניסיון חיים עם דיכאון היו שותפים לדיון על תוצאים רלוונטיים ותעדוף.

רקע ומטרת המחקר

תרופות אנטידכאוניות נקשרו לסיכון להארכת מרווח QT מתוקנן-דופק (QTc) עקב חסימת תעלות יונים בלב — סמן להאטת ריפולריזציה חדרית שעלול (אך לא בהכרח) להקדים אירועים קרדיווסקולריים חמורים כגון torsade de pointes ומוות פתאומי. קיימות אזהרות ספציפיות (למשל ל-citalopram ו-escitalopram מה-MHRA הבריטית, עם הגבלת מינון מקסימלי מעל גיל 65), אך הראיות המקשרות גורמי סיכון אישיים (גיל, מין, רמת אשלגן, BMI, תפקוד כלייתי) לתופעה, ברמת הפרט, מוגבלות — בעיקר משום שמטא-אנליזות קודמות התבססו על נתונים מצרפיים (aggregate) בלבד, החסרים כוח לבחון אינטראקציות. מטרת המחקר: להשוות את ההשפעה של תרופות אנטידכאוניות ספציפיות מול פלצבו על QTc בשמונת השבועות הראשונים לטיפול בדיכאון מג'ורי במבוגרים, ולבחון האם שימוש אנטידכאוני נקשר לאירועים קרדיווסקולריים חמורים מוקדמים (MACE).

שיטות

עיצוב: מטא-רגרסיית רשת מבוססת נתוני-משתתפים-בודדים (IPD) בדו-שלבי, בשילוב מטא-אנליזה זוגית מצרפית. מקורות נתונים: איתור ניסויים כפולי-סמיות מבוקרי-אקראיים (RCT) בדיכאון מג'ורי במבוגרים (≥18) דרך Cochrane CENTRAL, CINAHL, Embase, LILACS, Medline, PsycINFO, אתרי רגולטורים ורישומי מחקר בינלאומיים, בשכפול אסטרטגיית חיפוש של סקירה שיטתית קודמת (עודכן עד 18 במרץ 2026), כחלק מפרויקט PETRUSHKA. מתוך 524 RCT זכאים (116,791 משתתפים), הושגו נתוני IPD מ-130 מחקרים (~40,000 משתתפים, 25% מהניסויים הידועים), מתוכם 35 מחקרים (26.9%, n=8,679) כללו נתוני QTc ברמת-הפרט ותרמו לניתוח הראשי. תוצא ראשי: שינוי ב-QTc לפי נוסחת Fridericia (QTcF) בזמן הקרוב ביותר ל-4 שבועות (טווח 1–8 שבועות). תוצאים משניים: שיעור QTcF>500 מ"ש; שיעור עלייה מבסיס של ≥60 מ"ש; שיעור MACE (הפרעות קצב חדריות או מוות פתאומי) בקרב בעלי QTc מוארך; ומוות פתאומי לא-אובדני מנתונים מצרפיים (139 מחקרים, n=52,398). משתני-רקע שנבחנו מראש: מין, גיל, QTc בסיסי, רמת אשלגן בסרום, BMI, ו-eGFR (קצב סינון גלומרולרי מוערך); מינון לא נכלל עקב מגבלות מתודולוגיות. ניתוח סטטיסטי: מודל בייסיאני רב-משתני מעורב-אפקטים בשני שלבים; תוצאים רציפים כהפרשי-ממוצעים, תוצאים בינאריים כ-odds ratio; ניתוח משלים של 216 שילובי-ערכים אפשריים למשתני-הרקע כדי להמחיש רלוונטיות קלינית; ניתוח רגישות עם נוסחת QTc Bazett (QTcB). לניתוח מוות פתאומי לא-אובדני — מטא-אנליזה מצרפית עם הפרש-סיכון (risk difference) ורווחי מהימנות/חיזוי (CrI/PI) 95%, עם מספר הנחות מודל חלופיות למחקרים עם אירועים אפסיים.

תוצאות: מאפייני המדגם

35 המחקרים כללו 8,679 משתתפים (63.0% נשים; גיל ממוצע 47, SD 15.2), כולל פלצבו (n=2,329, 26.8%) ועשר תרופות אנטידכאוניות (n=6,350, 73.2%): אמיטריפטילין, בופרופיון, דולוקסטין, אסציטלופרם, פלואוקסטין, מירטזפין, פארוקסטין, טרזודון, ונלפקסין, וורטיוקסטין. דולוקסטין הייתה הנחקרת ביותר (n=1,258, 14.5%) ואסציטלופרם המיוצגת פחות (n=186, 2.1%) — הבדל משמעותי ברמת הביטחון הסטטיסטי בין התרופות. ערכי בסיס ממוצעים: QTcF 403 מ"ש (SD 32.0), BMI 26 (SD 6.4), אשלגן 4.3 ממול/ליטר, eGFR 96 מ"ל/דקה/1.73מ"ר. 3.8% מהמשתתפים נטלו תרופה נלווית בעלת סיכון ידוע להארכת QTc.

תוצאות: השפעת תרופות ספציפיות על QTc

בניתוח בלתי-תלוי בכל משתני-הרקע (רק אפקט תרופתי גולמי), מירטזפין נקשר לקיצור מובהק של QTcF (-27.68 מ"ש, 95%CrI -55.01 עד -34.45) לעומת פלצבו; פלואוקסטין הראה הארכה ארוכה ביותר אך לא מובהקת (21.84 מ"ש, -7.70 עד 51.38). כאשר הובאו בחשבון ערכי-ממוצע לכל משתני-הרקע (גיל, מין, QTcF בסיסי, BMI, אשלגן, eGFR): **אמיטריפטילין** ו**אסציטלופרם** נקשרו לעלייה קטנה אך מובהקת סטטיסטית ב-QTcF לעומת פלצבו — 5.3 מ"ש (95%CrI 0.8–9.8) ו-8.7 מ"ש (1.6–15.8) בהתאמה. בהשוואות ראש-בראש, בופרופיון, דולוקסטין, פארוקסטין, ונלפקסין, ווורטיוקסטין הראו שינויי QTcF נמוכים יותר מאמיטריפטילין ואסציטלופרם (טווח 4.8–10.3 מ"ש); ונלפקסין וווורטיוקסטין הראו גם שינויים נמוכים יותר מטרזודון (4.9 ו-5.2 מ"ש בהתאמה). ממצאים דומים (עם הפרשי-ממוצעים גדולים יותר בכלל) נצפו עם נוסחת QTcB.

נמצאו אינטראקציות ספציפיות תרופה-משתנה: מירטזפין × QTcF בסיסי (0.09 מ"ש לכל מ"ש בסיסי נוסף, 95%CrI 0.00–0.17); וורטיוקסטין × רמת אשלגן בסרום (-3.55 מ"ש לכל ממול/ליטר נוסף, 95%CrI -6.96 עד -0.14). מבחינת גיל: לעומת פלצבו, מירטזפין ואמיטריפטילין הגבירו QTcF במבוגרים צעירים (7.60 ו-9.47 מ"ש בהתאמה, שניהם p מובהק), ואילו בקשישים ההארכה המובהקת נצפתה עם פלואוקסטין (8.41 מ"ש) ואסציטלופרם (19.39 מ"ש) — כלומר כיוון ההשפעה הגילית שונה בין תרופות שונות. בגיל 75, אסציטלופרם הראה עלייה של 18.77 מ"ש (95%CrI 3.43–33.90) — הגדולה ביותר בכל הקבוצות הגיליות שנבדקו.

תוצאות: ניתוח 216 שילובי-סיכון (טבלה 1 במאמר)

לאורך 216 שילובים אפשריים של גורמי-סיכון (מין, גיל, QTcF בסיסי, BMI, אשלגן), אסציטלופרם (94.0% מהשילובים), טרזודון (91.7%), ואמיטריפטילין (85.7%) נטו לגרום להארכת QTcF בתדירות הגבוהה ביותר; אסציטלופרם (58.8% מהשילובים) ואמיטריפטילין (21.3%) היו התרופות שנתנו את ההארכה הגדולה ביותר בהשוואה לכל שאר התרופות באותו שילוב. לעומת זאת, ונלפקסין (24.1%), דולוקסטין (13.4%), ווורטיוקסטין (9.7%) נטו לתת את הירידה הגדולה ביותר ב-QTcF. עקב מיעוט נתוני IPD, לא ניתן היה לבצע ניתוח מתוכנן מראש על QTc>500 מ"ש (7 מתוך 8,679, 0.08% מהמדגם) או עלייה מבסיס ≥60 מ"ש (56 מתוך 8,679, 0.65%).

תוצאות: קשר לאירועים קרדיווסקולריים חמורים (MACE)

מתוך 8,679 המשתתפים בניתוח ה-IPD, אף אחד לא חווה torsade de pointes או מוות פתאומי לא-אובדני; 10 משתתפים (0.12%) חוו סינקופה (פארוקסטין=4, מירטזפין=2, טרזודון=2, אמיטריפטילין=1, דולוקסטין=1). בניתוח המצרפי המורחב (139 מחקרים, n=52,398), לא נמצאה עדות לסיכון מוגבר למוות פתאומי לא-אובדני בהשוואה לפלצבו — סה"כ רק 12 אירועים תועדו (אנטידכאוניים: 9 מתוך 34,575, 0.03%; פלצבו: 3 מתוך 17,823, 0.02%; הפרש-סיכון 0.01%, 95%CrI -0.01% עד 0.02%, 95%PI -0.09% עד 0.11%) — ללא אפקט לאף אחת ממחלקות התרופות. ממצאים דומים נצפו בהנחות מודל חלופיות למחקרי אירועים-אפסיים.

דיון ופרשנות

הממצאים תואמים את אזהרת ה-MHRA לגבי אסציטלופרם, אך מדגישים כי הבחירה בין תרופות אנטידכאוניות המבוססת אך ורק על ביצועים ממוצעים, ללא התחשבות בגורמי-סיכון אישיים, עלולה לפספס את מורכבות האינטראקציה עם מאפייני המטופל. torsade de pointes הנגרם מתרופות נחשב לאירוע נדיר ביותר (0.8–1.2 מקרים למיליון אדם-שנה באירופה) — כך שהיעדר מקרים במדגם (8,679 משתתפים) אינו מפתיע ומשקף חוסר-כוח סטטיסטי. שיעור המוות הפתאומי הלא-אובדני שנמצא (מנתונים מצרפיים) דומה לשיעורים באוכלוסייה הכללית באירופה (36.8–39.7 למאה אלף אדם-שנה), ואינו תומך בקשר סיבתי. המחברים מדגישים כי השפעות QTc צפויות להיות תוספתיות (incremental) ומצטברות בשילוב עם גורמי-סיכון נוספים (תרופות נלוות, אשלגן חריג) — כלומר מהוות ככל הנראה גורם-רקע התורם לאריתמיה במקרים בעלי אשכול סיכונים רחב יותר, ולא גורם ישיר לאריתמיה קטלנית בפני עצמו. המחברים פיתחו יישומון אינטראקטיבי (Shiny App, egostinelli.shinyapps.io/QTcF) המאפשר למטופלים ולקלינאים להעריך סיכון אישי מותאם למאפייניהם, לתמיכה בקבלת החלטות משותפת בהתאם להנחיות NICE.

מגבלות (כפי שהוגדרו במפורש על ידי המחברים)

המחברים מציינים במפורש: (1) משתתפי RCT הם מדגם סלקטיבי עקב קריטריוני הכללה מחמירים — תוקף חיצוני מוגבל אם התפלגות גורמי-האפקט המשנים באוכלוסיית המחקר שונה מהאוכלוסייה הכללית; (2) לא ניתן היה לשלוף נתוני QTc עבור citalopram — תרופה עם אזהרות רגולטוריות נרחבות; הממצאים על אסציטלופרם (האננטיומר הפעיל S) עשויים לרמז על

citalopram (תערובת רצמית), אך הנחה זו טעונה אישור עתידי; (3) עבור 19 מחקרי מירטזפין (14.6%) ו-6 מחקרי טרזודון (4.6%) לא ניתן היה לגשת לתיעוד מלא לבדיקת הטיית שיתוף-נתונים סלקטיבי; (4) לא הייתה גישה לנתוני ECG גולמיים — רק למשתני QTc/QT/RR מוגדרים מראש בפרוטוקולי המחקר, מה שהגביל שימוש בשיטות תיקון מתוחכמות יותר; (5) לא ניתן היה לכלול מינון כמשתנה עקב מגבלות מתודולוגיות (מודלים זמינים מתאימים רק למשתנים טרום-אקראיים, והמדגם חסר מספיק מחקרי-מינון-קבוע); (6) הניתוח היה ככל הנראה חסר-כוח (underpowered) לספק תשובות סופיות על אירועים נדירים כמו MACE מוקדם — מסגרת הזמן של 8 שבועות, אף שמתאימה לתפיסת שינויי QTc אקוטיים, אינה בהכרח משקפת אירועי MACE מאוחרים או נדירים יותר, ולכן יש להיזהר מהכללת הממצאים לטיפול תחזוקתי ארוך-טווח. יצוין שהמחקר מומן חלקית על ידי מענק מחברת Angelini Pharma, והמחבר הראשי (EGO) קיבל שכר מחקר וייעוץ מאותה חברה; המימון והחסות לא היו מעורבים בעיצוב, איסוף, ניתוח, פרשנות או כתיבת הדוח (לפי הצהרת המחברים).

שורה תחתונה ומשמעויות קליניות

המסר המרכזי: בעוד שתרופות אנטידכאוניות בטוחות בממוצע מבחינת הארכת QTc, קיימת שונות משמעותית בין תרופות ספציפיות, כאשר אמיטריפטילין ואסציטלופרם קשורים לרוב לעליות (קטנות אך מובהקות) ב-QTc, וונלפקסין וורטיוקסטין קשורים לרוב לירידות. לא נמצאה עדות לקשר בין שימוש אנטידכאוני (בכללותו או לפי מחלקה) לבין אירועים קרדיווסקולריים חמורים מוקדמים או מוות פתאומי לא-אובדני. גישות של "תיוג" תרופה כ"פרו-אריתמית" או "בטוחה" באופן גורף מפשטות יתר על המידה את האינטראקציה המורכבת בין תרופה, גורמי-סיכון אישיים, ותוצא קרדיווסקולרי.

משמעויות קליניות / למחקר המשך: ברמה הקלינית — בחירת תרופה אנטידכאונית צריכה להביא בחשבון גורמי-סיכון אישיים ניתנים-לשינוי ובלתי-ניתנים-לשינוי (גיל, מין, QTc בסיסי, אשלגן, BMI, תפקוד כלייתי) ולא רק אפקט ממוצע-אוכלוסייתי; יש לשקול ניטור ECG שגרתי בעיקר במטופלים עם סיכון בסיסי מוגבר, ובעיקר כאשר טיפול אנטידכאוני משולב עם גורמי-סיכון נוספים (תרופות נלוות, חריגות אלקטרוליטיות). ברמת המחקר — נדרשים נתונים נוספים (רישומי בריאות אלקטרוניים, מעקב שיווק-לאחר) לתקופות ארוכות יותר לזיהוי MACE נדירים/מאוחרים; שילוב נתונים גנטיים (פרמקוגנומיקה) עשוי לתרום להערכת סיכון קונגניטלי רקעי ורגישות תרופה-גן ספציפית; ופיתוח כלים דיגיטליים/לבישים למדידת QTc בזמן אמת עשוי לאפשר יישום מעשי יותר של רפואה מדויקת בתחום זה.

דיסקליימר

סיכום זה הופק באמצעות כלי בינה מלאכותית (Claude, Anthropic) על בסיס טקסט המאמר שהועלה, ומיועד לשימוש פנימי-חינוכי (הכשרת מתמחים) בלבד. הסיכום עשוי להכיל אי-דיוקים, השמטות או פרשנות שגויה של הממצאים המקוריים — בפרט לאור המורכבות הסטטיסטית (מודלים בייסיאניים רב-משתניים, אינטראקציות תרופה-משתנה, 216 שילובי-סיכון) והנספחים הנרחבים (שאינם כלולים כאן) — ואינו תחליף לקריאת המאמר המלא, במיוחד לפני יישום קליני של החלטות מבוססות-QTc. יש לשים לב למימון החלקי של המחקר על ידי חברת Angelini Pharma ולתמיכה הכספית שקיבל המחבר הראשי מאותה חברה. נתון ה-Impact Factor אותר באמצעות חיפוש רשת חיצוני ולא מתוך המאמר עצמו — מומלץ לאמת נתון זה בעצמכם טרם הצגתו הלאה. אין להסתמך על מסמך זה כמקור בלעדי להחלטות קליניות, אקדמיות או פרסומיות.