

המדריך הקליני: הארכת מקטע QTc, תרופות פסיכטרופיות והשלכות קרדיווסקולריות

סיכום הדרכה קלינית מקיף למתמחים בפסיכיאטריה | מרכזים רפואיים

מבוסס על הדרכת מומחה בפסיכיאטריה ופסיכופרמקולוגיה נושא: אק"ג, מקטע QT, הפרעות קצב, מוות פתאומי ו-AV Block

1. עקרונות יסוד: מקטע QT והסיכון ל-TdP (Torsade de Pointes)

התארכות מקטע QTc אינה גזירת גורל מוחלטת: גם כאשר מודדים למטופל מקטע QTc של מעל 500 מילי-שניות (msec), הדבר אומנם מחייב התערבות של קרדיולוג ומשנה זהירות מייד, אך אין הדבר אומר שהמטופל בהכרח יפתח הפרעת קצב קטלנית מסוג Torsade de Pointes (TdP). התארכות ה-QT היא סמן ביולוגי המעיד על סיכון קרדיאלי, אך נדרשים לרוב תנאים וגורמים נוספים להיווצרות הפרעת הקצב בפועל.

2. מתודולוגיית מדידה נכונה של מקטע QT באק"ג

א. ספירת משבצות ידנית מול פלט המכונה

חשוב מאוד: יש פער של כ-90% אי-הסכמה (Disagreement) בין חישוב ה-QT שמספק מחשב האק"ג האוטומטי לבין מדידה ידנית מדויקת של הקלינאי. מכונת האק"ג אינה מזהה ואינה סופרת נכון את סופי הגלים. **חובה למדוד ידנית על גבי הסטריפ (Strip)** ולא להסתמך על הפלט המודפס!

ב. טכניקת המדידה הידנית (שיטת המשיק / Slope)

- נקודת ההתחלה:** מתחילת גל ה-Q.
- נקודת הסיום:** בסוף גל ה-T.
- כיצד מזהים במדויק את סוף גל T?** מניחים סרגל ומשרטטים את המשיק (Slope) של הירידה בגל T עד למפגש עם הקו האיזואלקטרי (Isoelectric Line), המוגדר לפי מקטע ה-PR. נקודת החיתוך היא סוף מקטע ה-QT.
- ספירת המשבצות:** סופרים את מספר המשבצות הקטנות ומחשבים את משך הזמן המדויק.

ג. הערכה ויזואלית מהירה במצבי דחיפות (למשל מטופל באגיטציה)

במצב חירום בו נדרשת החלטה מהירה (כגון מטופל סוער הדורש טיפול תרופתי דחוף) ואין פנאי לספירת משבצות:

כלל חצי המרווח: מסתכלים בעין על גל ה-T / סוף ה-QT. אם גל ה-T חוצה את מחצית המרחק בין שני גלי R עוקבים (מעל חצי R-R) – יש לחשוד במידית ב-QT prolongation משמעותי, לעצור, לנשום, להיזהר, ובהמשך לחשב באופן מדויק.

ד. הלידים המומלצים למדידה

יש להעדיף תמיד את הלידים הלטראליים (Lateral Leads): ליד II, ולידים V5, V6.

- הסיבה:** בלידים הלטראליים גל ה-T נראה בצורה הברורה והחדה ביותר.
- בנוסף, **גל U** (אשר עלול לבלבל ולהתמזג בטעות עם גל T) הוא מצומצם וקטן בלידים אלו, וכך נמנעת הטעיה אופטית של הארכת יתר.

3. נוסחאות תיקון לקצב לב (QTc Formulas)

קצב הלב משפיע ישירות על מקטע ה-QT (בטכיקרדיה ה-QT מתקצר, בברדיקרדיה הוא מתארך). לפיכך יש להשתמש בנוסחאות תיקון:

- **נוסחת בזט (Bazett):** הנוסחה המובנית ברוב מכשירי האק"ג. בעייתית ביותר ולא מדויקת! במחקרים רטרוספקטיביים גדולים נמצא פער עצום בינה לבין ה-QTc האמיתי. היא מבצעת **תיקון-יתר (Over-correction) בטכיקרדיה, ותיקון-יתר בברדיקרדיה (Under-correction)**. אין להשתמש בה.
- **נוסחת פרמינגהם (Framingham):** הנוסחה המועדפת בעבודה הקלינית השגרתית. נבדקה והוכחה במחקר רטרוספקטיבי מקיף (מעל 5,000 מטופלים). היא המדויקת ביותר בטווח דופק תקין (60–100 פעימות לדקה), ובעלת רמת העדות (Level of Evidence) הגבוהה ביותר.
- **נוסחת ראטהרג'ו (Rautaharju):** נוסחה הודית ייעודית למצבי **טכיקרדיה משמעותית (מעל 120 פעימות לדקה)**. נוסחת פרמינגהם עשויה לבצע תיקון-יתר בטכיקרדיה קיצונית, וראטהרג'ו היא היחידה שאינה יוצרת תיקון-יתר במצבים אלו.
- **שימוש בכלים קליניים:** ניתן להשתמש במחשבוני קליניים (כגון **MDCalc**) – מזינים את הדופק (Heart Rate) ומספר המשבצות שנספרו (או ה-QT הנמדד), ובוחרים בנוסחת Framingham (או Rautaharju בטכיקרדיה).

4. פתופיזיולוגיה: כיצד נגרמת הפרעת Torsade de Pointes?

1. **השפעה על שלב הרה-פולריזציה:** תרופות פסיכטרופיות (אנטי-פסיכוטיות ונוגדי דיכאון מסוימים) מעכבות את תעלות האשלגן המיוקרדיאליות מסוג **hERG** (או **KCNQ channel**).
2. תעלות אשלגן אלו אחראיות על יציאת יוני אשלגן מהתא בשלב הרה-פולריזציה בפוטנציאל הפעולה הקרדיאלי (חזרת ממברנת שריר הלב, האנדוקרד, האפיקרד והמיוקרד למצב מנוחה). עיכובן **מאריך את משך הרה-פולריזציה**.
3. **אי-התאמה טרנסמורלית (Mismatch):** לשכבות השונות של שריר הלב (אפיקרד, מיוקרד ואנדוקרד) יש קצב הרה-פולריזציה עצמוני שונה. עיכוב תעלות האשלגן מגביר את הפער (Mismatch) ביניהן.
4. התוצאה: אזור אחד בלב כבר סיים את הרה-פולריזציה ומוכן להפעלה מחדש, בעוד אזור סמוך טרם השלים אותה. מצב זה מייצר אי-סדר חשמלי קיצוני ומאפשר התפתחות של **Torsade de Pointes (TdP)** ופרפור חדרים.

5. סיווג תרופות פסיכיאטריות לפי רמת סיכון להארכת QTc

חלוקת התרופות מוגדרת לפי מידת ההארכה של מקטע ה-QTc במינונים תרפויטיים:

רמת סיכון	הגדרה קלינית	תרופות עיקריות	דגשים קליניים מתוך ההרצאה
High Risk	הארכת QTc מעל 20 msec במינון טיפולי	Pimozide, Sertindole (היסטוריות, כמעט אינן בשימוש) Ziprasidone (נשיאת Black Box של ה-FDA)	זיפרסידון נושאת אזהרת Black Box של ה-FDA עקב הארכת QTc, ולכן השימוש בה מוגבל.
Moderate Risk	הארכת QTc בין 10 ל-20 msec במינון טיפולי	Amisulpride (Solian) Chlorpromazine (Largactil) Haloperidol (IM > 10mg) Levomepromazine (Nozinan) מעל 300 (מ"ג) Quetiapine	סוליאן: מוגדר כ-Moderate Risk! התרופה האנטי-פסיכוטית היחידה שמתפנה כליתית. באי-ספיקת כליות (GFR<60) רמות התרופה עולות והסיכון מזנק; מתחת ל-30 יש להפסיק. הלופרידול: תלוי מינון ודרך מתן! 5 מ"ג IM נחשב Low risk (6-8 msec הארכה של 6-8) הופך ל-Moderate. במתן פומי (PO) מטה-אנליזות מראות כי לרוב אינו מאריך כלל. נוזינן: מאריך מאוד, להיזהר במחלקות. סרוקוול: במינונים גבוהים (>300 מ"ג) מאריך באופן מתון.
Low Risk	הארכת QTc מתחת ל-10 msec (או הארכה רק בהרעלה/מינון יתר)	Olanzapine (Zyprexa) Risperidone (Risperdal) Leponex, Clopixol (Clozapine) Haloperidol 5mg IM	אולנזפיין: בטוח יחסית, msec מעלה רק 6-8 IM באגיטציה. קלזופיין: סיכון נמוך ל-QTc (הסיכון הקרדיאלי העיקרי הוא מיוקרדיטיס/מיוקרדיופתיה).
No Risk / Very Low	אין עדות להארכת מקטע QTc (לפי Maudsley Guidelines)	Aripiprazole (Abilify) Brexpiprazole (Rexulti) Cariprazine (Vraylar) Cariprazine / Cobenfy	בדור השלישי והתרופות החדשות אין עדות להארכת QT. קובנפי (Cobenfy): במחקר ה-52 שבועות לא נמצאה השפעה על מקטע QT.

6. אינטראקציות בין-תרופתיות ונוגדי דיכאון

א. שילוב ציפרמיל (Citalopram) ופבוקסיל (Fluvoxamine)

סכנת שילוב חמורה: ציטלופרם הוא נוגד דיכאון הידוע כמאריך QTc. פלובוקסמין הוא מעכב אנזימטי רב-עוצמה המעכב מגוון רחב של אנזימי ציטוכרום בכבד: **CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4**. שילוב של פלובוקסמין גורם לעלייה דרמטית ברמות הציטלופרם בדם, וכתוצאה מכך להארכת QTc מסוכנת מאוד. כלל ברזל: כשרואים פלובוקסמין ברשימת התרופות – לחשוב מיידית על אינטראקציות פרמקוקינטיות והרעלת תרופות נלוות!

ב. שילוב אפקסור (Venlafaxine) ורמרון (Mirtazapine) - "California Rocket Fuel"

שילוב סינרגיסטי מפורסם (ונלפקסין כ-SNRI מעלה נוראדרנלין בסינפסה, מירטזפין כאנטגוניסט α_2 פרה-סינפטי מגביר את שחרורו). מבחינת QTc: **אין אינטראקציה מסוכנת**. ונלפקסין מעכב חלש של CYP2D6 (אינו מעלה רמות מירטזפין באופן משמעותי), ומירטזפין עצמו אינו נושא סיכון מוגבר להארכת מקטע QTc.

ג. בופרופיון (Wellbutrin / Bupropion)

בופרופיון **אינו מאריך מקטע QTc כלל**. עם זאת, הוא **מעכב חזק מאוד של CYP2D6**. שילובו עם פרוקסטין (Paroxetine) למשל יקפיץ את רמות הפרוקסטין בדם פי כמה. הערה פסיכופרמקולוגית: מנגנון זה מנוצל בתרופה החדשה לדכאון

המשלבת דקסטרומתורפן (אנטגוניסט NMDA בעל 70% תגובה בדיכאון) עם בופרופיון כמעכב CYP2D6, המאפשר לדקסטרומתורפן להגיע לרמות גבוהות ולחדור את ה-BBB (בדומה לשילוב ההיסטורי בנוירולוגיה עם כינידין ל-Pseudobulbar-affect).

ד. פרופיל נוגדי דיכאון לגבי QTc

- **באופן כללי SSRIs** רמת העדות להארכת מקטע QTc היא **נמוכה מאוד** (מבוססת לרוב על Case reports בודדים בלבד ולא על מטה-אנליזות). **אין לחשוש מ-SSRIs ככלל** – סרטורלין, פלואוקסטין, פרוקסטין ופלוובוקסמין כשלעצמן אינן מאריכות משמעותית. יוצא דופן במינונים גבוהים: סרטורלין מעל 400 מ"ג עשוי להאריך.
- **נוגדי דיכאון טריציקליים (TCAs)**: אלו נוגדי הדיכאון העיקריים שכן מאריכים QTc. **ככל שה-TCA יותר סרוטונרגי, כך הוא מאריך יותר את מקטע ה-QTc** (נורטריפטילין, הנוראדרנרגי יותר, מאריך פחות בהשוואה לאמיטריפטילין/קלומיפרמין).

ה. מאגר המידע CredibleMeds

אתר קונצנזוס בינלאומי המתעדכן באופן שוטף ומדרג תרופות לפי 3 קטגוריות:

1. **Known Risk (KR)** סיכון מוכח להארכת QT ו-TdP (גם במינון רגיל).
2. **Conditional Risk (CR)** מאריכות רק בנוכחות גורמי סיכון נלווים (איסכמיה לבבית, הפרעות אלקטרוליטריות, מינון יתר). דוגמה: אנטיביוטיקה מקבוצת הקווינולונים (Ciprofloxacin).
3. **Possible Risk (PR)** קיים חשד או דיווחים ראשוניים, אך טרם הוכח קשר ודאי.

7. מודל ניבוי סיכון: מדד RISQ-PATH להערכת סיכון ל-TdP

הארכת מקטע QTc לבדה אינה מספיקה לחיזוי הפרעת קצב חדרית; נדרש שקלול של מחלות רקע והפרעות אלקטרוליטריות. **מודל ה-RISQ-PATH** מעניק ניקוד מצטבר:

- **ציון של 10 נקודות ומעלה ($Cutoff \geq 10$)**: מעיד על סיכון מוגבר משמעותית לפתח TdP ומחייב זהירות והתערבות.
- **ציון מתחת ל-10**: סיכון נמוך וקצב רגיל.
- **משקולות קליניות מרכזיות במדד:**
- **היפוקלמיה (Hypokalemia)**: מקבלת 6 נקודות באופן מיידי! (חובה לתקן אשלגן ללא דיחוי).
- גיל מעל 65 ומעשן.
- אי-ספיקת לב עם ירידה במקטע הפליטה (LVEF), פרפור עליות (AFib), היפותירואידיזם.

8. פרוטוקול ניהול והתערבות קלינית בהתארכות QTc

מקטע QTc מחושב	משמעות קלינית	הנחיות פעולה והתערבות למתמחה
470 – 480 msec	התארכות גבולית	מעקב קליני ואק"ג סדרתי. דיווח לרופא בכיר/כונן במחלקה.
480 – 500 msec	התארכות משמעותית	בדיקת אלקטרוליטים מיידית: זיהוי ותיקון היפוקלמיה, היפומגנזמיה והיפוקלצמיה. הפחתת מינונים של התרופות החשודות או הפסקתן והחלפה לתרופה בעלת סיכון נמוך. אק"ג חוזר לאחר שינוי הטיפול.
מעל 500 msec (>500)	מצב חירום קרדיאלי	חובת התערבות קרדיולוג מיידית! מתן בולוס מגנזיום IV על ידי הקרדיולוגים לייצוב ממברנת המיוציט ומניעת TdP. הפסקת כל תרופה מאריכת QT.

9. תובנות מחקר מקור: TdP לעומת מוות לבבי פתאומי (SCD)

- בבדיקת דיווחים אפידמיולוגיים על הפרעות קצב חדריות (TdP/VT) לעומת מוות לבבי פתאומי (Sudden Cardiac Death - SCD), התגלה דפוס מעניין, SCD):
- תרופות דור ראשון (FGA - Haloperidol, Chlorpromazine, Fluphenazine) וסוליאן:** הראו מתאם גבוה ומובהק דווקא ל-(VT/VF) **והפרעות קצב חדריות TdP** המתווכות על ידי הארכת QTc.
 - תרופות דור שני (SGA - Clozapine, Quetiapine, Olanzapine):** הראו מתאם גבוה יותר דווקא ל-Sudden Cardiac Death (SCD) שאינו בהכרח על רקע TdP!
 - המנגנון המשוער:** תרופות דור שני גורמות לתחלואה קרדיוסקולרית ומטבולית נלווית – תסמונת מטבולית מואצת, מחלה כלילית איסכמית, וקרדיומיופטיה/מיוקרדיטיס (ספציפית בקלוזפין) – המובילות לדום לב ללא תלות ישירה בהארכת מקטע ה-QTc.

10. חסם הולכה עלייתי-חדרי (AV Block) תחת טיפול אנטי-פסיכוטי

בנוסף ל-QTc, תרופות אנטי-פסיכוטיות מסוימות עלולות לגרום להפרעות הולכה ול-AV Block (מדרגה ראשונה, שנייה ושלישית):

- שלוש התרופות העיקריות שנמצאו בעלות סיכון מוגבר ל-AV Block:**
- 1. (ריספרידון) Risperidone** סיכון מותאם (Adjusted Odds Ratio) של **פי 3.5** בהשוואה לאנטי-פסיכוטיים אחרים (מבוסס על מדגם של מאות אלפי מטופלים, מותאם לגיל, מין, תחלואת רקע ותרופות נלוות).
 - 2. (אריפירזול) Aripiprazole**
 - 3. (הלופרידול) Haloperidol**
- המנגנון הפתופיזיולוגי המוצע:** תרופות אלו מוגדרות כ"מלוכלכות" מבחינה רצפטוראלית – הן אינן מעכבות רק תעלות אשלגן, אלא **מעכבות גם תעלות סידן (Calcium) ותעלות נתרן (Sodium) ב-AV Node**, מה שמאט את מעבר הדחף החשמלי וגורם לחסם הולכה.