

DOI 10.7251/PSY1901006V ; UDK 615.214.23:616.89-008.454

2019; 8(1-2): 6-19

UPOREDNA ANALIZA DEJSTVA ANTIDEPRESIVNIH LIJEKOVA SERTRALINA, PAROKSETINA I VENLAFAKSINA NA DUŽINU QT INTERVALA KOD DEPRESIVNIH PACIJENATA SA ALKOHOLNOM ZAVISNOŠĆU

Sanja Vukadinović Stojanović¹,
Zlatan Stojanović²
Želimir Erić³

¹Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za psihijatriju, Banja Luka, BiH

²Univerzitet u Banjoj Luci, Medicinski fakultet, Zavod za anatomiju, Republika Srpska, BiH

³Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za pedijatriju, Banja Luka, BiH

Originalni naučni rad

Sažetak

Uvod: Depresivni poremećaji smatraju se jednim od najvećih zdravstvenih problema od javnog značaja. U kardiologiji QT interval je mjera vremena između početka Q talasa do kraja T talasa u električnom ciklusu srca. Produžen QT interval je biomarker za potencijalni razvoj ventrikularnih aritmija i faktor rizika od iznenadne smrti. Cilj ovog istraživanja je bio da se istraži dejstvo i izvrši uporedna analiza antidepresivnih lijekova sertralina, paroksetina i venlafaksina na dužinu QT intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću. **Ispitanici i metode:** Ovim istraživanjem obuhvaćeni su pacijenti muškog pola (stariji od 18 godina), oboljeli od alkoholne bolesti kod kojih je na početku hospitalizacije na osnovu DSM-IV kriterijuma i pozitivne Hamiltonove skale za procjenu depresije dijagnostikovana depresija tj. depresivni poremećaj. Studija je obuhvatila ukupno 147 pacijenata, podijeljenih u tri podgrupe sa po 49 pacijenata, od kojih je svaka podgrupa primala jedan od ispitivanih lijekova: sertralin, paroksetin i venlafaksin tokom 20 dana. U našoj studiji globalni QTc interval (12-odvodni) određivan je automatski primjenom EKG aparata proizvođača i tipa "Schiller Cardiovit AT-1" koji koristi "SCHILLER ECG Measurement and Interpretation Software for Children and Adult ECGs". Izmjerene/empirijske vrijednosti podataka statistički su obrađivane u SPSS 16.0 programskom paketu za Windows. Korištene su metode deskriptivne statistike i metode statističkog testiranja hipoteza. **Rezultati:** U našoj studiji nismo utvrdili efekat i statistički značajne razlike na dužinu QTc intervala između ordiniranih antidepresiva ($p = 0.286$). Razlike u dužini QTc intervala između ordiniranih antidepresiva nakon korekcije za serumske vrijednosti gama glutamil transferaze (GGT) i vrijednosti skora Hamiltonove skale za depresiju (HRSD) također nisu statistički značajne ($p = 0.135$). Također smo ispitali razlike u dužini QTc intervala između ordiniranih antidepresiva, a u zavisnosti od odgovora na antidepresivnu terapiju (responderi / non-responderi). Uočena je veća dužina QTc intervala kod respondera u sertralinskoj grupi za 3.816 ms, paroksetinskoj grupi 0.753 ms i u venlafaksinskoj grupi za 4.974 ms, ali iste nisu statistički značajne ($p > 0.05$). **Zaključak:** U našoj studiji nismo utvrdili statistički značajne razlike na dužinu QTc intervala između ordiniranih antidepresiva (sertralina, paroksetina i venlafaksina) kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću. Budući da alkoholizam u komorbiditetu sa depresijom uveliko povećava rizik srčanih oboljenja, kao i osjetljivost na dejstvo lijekova koji produžavaju QTc interval, postoji velika potreba za liječenjem depresije kod ispitivane populacije pacijenata. Rezultati ovog istraživanja usmjeravaju nas na pravi put.

Ključne riječi: alkoholna zavisnost, depresija, komorbiditet, QT interval, sertralin, paroksetin, venlafaksin

UVOD

Depresivni poremećaji smatraju se jednim od najvećih zdravstvenih problema od javnog značaja (1). U kardiologiji QT interval je mjera vremena između početka Q talasa do kraja T talasa u električnom ciklusu srca. Produžen QT interval je biomarker za potencijalni razvoj ventrikularnih aritmija i faktor rizika od iznenadne smrti. Cilj ovog istraživanja je bio da se istraži dejstvo i izvrši uporedna analiza antidepresivnih lijekova sertralina, paroksetina i venlafaksina na dužinu QT intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću.

ISPITANICI I METODE

Ovim istraživanjem obuhvaćeni su pacijenti muškog pola (stariji od 18 godina), oboljeli od alkoholne bolesti, liječeni na odjeljenju za bolesti zavisnosti Klinike za psihijatriju Banja Luka Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske i Klinike za psihijatriju Univerzitetsko-kliničkog centra u Novom Sadu, kod kojih je na početku hospitalizacije na osnovu DSM-IV kriterijuma (2) i pozitivne Hamiltonove skale za procjenu depresije (3) dijagnostikovana depresija tj. depresivni poremećaj. Studija je obuhvatila ukupno 147 pacijenata, podijeljenih u tri podgrupe sa po 49 pacijenata, od kojih je svaka podgrupa primala jedan od ispitivanih lijekova: sertralin (Setalof), paroksetin (Deprozel) i venlafaksin (Venlafaxin) tokom 20 dana. Koristile su se optimalne terapijske doze antidepresiva tj. doze preporučene od strane proizvođača lijeka (Setalof 50 mg 1,0,0; Deprozel 20 mg 1,0,0; Venlafaxin 37.5 mg 1,0,1). Zbog neophodnosti primjene anksiolitika u ublažavanju i sprječavanju simptoma alkoholnog apstinencijalnog sindroma kod pacijenata u toku istraživanja je ordiniran anksiolitik u jednakim dozama (bromazepam/lexilium a 3 mg: 1,1,2). Kod ovih pacijenata su određivane vrijednosti gama glutamil transferaze (GGT) kao indirektnog indikatora intenziteta alkoholizma i lezije jetrenih ćelija (hepatocita), elektrolitni status (Natrijum, Kalijum, Kalcijum i Magnezijum), te vrijednosti kreatin kinaze izoenzima MB (CK-MB) na početku studije i dvadesetog dana po prijemu na liječenje. Parametri su određivani u

serumu primjenom Olympus AU680 hemijskog analizatora (Olympus America Inc.; Centerville, Pa., USA).

Da bi bili uključeni u ovu studiju, pacijenti su morali da zadovoljavaju sljedeće kriterijume: da imaju klinički dijagnostikovanu zavisnost o alkoholu i da zadovoljavaju kriterijume po DSM-IV za depresivne poremećaje. Također je bilo neophodno da imaju normalne referentne vrijednosti nalaza elektrolita (Na, K, Ca, Mg), da nemaju poremećaj srčanog ritma i da su bez dijagnostikovanih srčanih oboljenja. Referentne vrijednosti elektrolita su bile radne referentne vrijednosti koje se koriste u Kliničkom centru Banja Luka: Na 130-147 mmol/L; K 3.2-5.2 mmol/L; Ca 2.2-2.7 mmol/L, i Mg 0.5-1.1 mmol/L.

U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti koji ne zadovoljavaju gore navedene kriterijume, pacijenti sa dijagnostikovanom kongenitalnim sindromom produženog QT intervala ("Long QT syndrome"), Brugada sindromom, akutnim infektivnim oboljenjima, autoimunim i malignim oboljenjima, te pacijenti koji primaju lijekove koji produžavaju QT interval. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Banja Luka, a pacijenti su dali pismeni pristanak za učestvovanje u studiji.

Postojanje alkoholne zavisnosti i depresije procijenjivano je na osnovu autoanamnestički dobijenih podataka i kliničkog posmatranja. Za dijagnostikovanje alkoholne bolesti i depresije korišteni su DSM-IV kriterijumi (2). Hamiltonova skala (HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression) (3) je korišćena za kvantifikovanje težine depresije. Korištena je verzija sa 17 ajtema. Težina depresije određuje se skorovanjem na sljedeći način: a) skor 0-7 je pokazatelj da depresija nije prisutna; b) skor 8-15 govori u prilog postojanja minor (male) depresije; c) skor ≥ 16 govori u prilog postojanja major (velike) depresije.

Produžen QT interval predstavlja marker za potencijalni razvoj ventrikularnih aritmija i iznenadne smrti. Elektrokardiografski snimak (EKG nalaz) sa mjerenjem dužine QT intervala je rađen kod pacijenata tokom hospitalizacije u navedenim vremenskim periodima: 1. na početku studije, prije ordiniranja odgovarajućeg antidepresiva u

11h; 2. 20-tog dana nakon ordiniranja odgovarajućeg antidepresiva u 11h. Pomenuto vremensko sparivanje perioda EKG pregleda pacijenata rađeno je zbog cirkadijalnih promjena elektrofizioloških karakteristika srca (4). Zbog uticaja sinusnog ritma na dužinu QT intervala i mogućnosti adekvatnog upoređivanja između subjekata, QT interval se koriguje za vrijednost srčane frekvencije tzv. QTc interval (5). Zbog odložene adaptacije QT intervala na vrijednosti frekvencije srca, EKG mjerenje je rađeno nakon uspostavljanja ravnomjerne stabilne srčane frekvencije (6). Mjerenje je vršeno kod pacijenta u mirovanju (u ležećem položaju) tokom 20 sekundi. U našoj studiji globalni QTc interval (12-odvodni) (7, 8), određivan je automatski primjenom EKG aparata proizvođača i tipa "Schiller Cardiovit AT-1" koji koristi "SCHILLER ECG Measurement and Interpretation Software for Children and Adult ECGs" (razvijen od SCHILLER AG, Altgasse 68, CH-6341 Baar, Switzerland, vidi <http://www.schiller.ch>). Globalni QTc interval predstavlja interval sa najranijim QRS početkom i najkasnijim T krajem u bilo kojem odvodu. Globalni QRS kompleks u našoj studiji je bio kraći od 120 ms, čime je isključen uticaj produžene depolarizacije komora na dužinu QT intervala. U EKG analizu su uključivani pacijenti sa tehnički urednim EKG zapisima (bez interferencije, pozadinskog šuma, pomijeranja "wandering" izoelektrične linije). Vršena je provjera automatskog mjerenja podudaranjem srčanih frekvencija u V3 odvodu klasičnom metodom. Pacijenti sa dvostrukim i bifazičnim T talasima nisu uključeni u studiju, a amplituda T talasa je bila veća od 0.2 mV (7).

Izmjerene/empirijske vrijednosti podataka statistički su obrađivane u SPSS 16.0 programskom paketu za Windows. Korištene su metode deskriptivne statistike i metode statističkog testiranja hipoteza. Kao metode prvog izbora korištene su parametrijske metode, a u slučaju narušavanja pretpostavki o normalnosti rasporeda i homogenosti varijansi odgovarajuće neparametrijske metode. Kontrola varijabilnosti i miješanja uticaja (*confounding-a*) vršena je metodom ponovljenog mjerenja (repeated measures test)

i primjenom multifaktorskih regresionih modela sa utvrđivanjem stepena kolinearnosti između ispitivanih nezavisnih varijabli. Analiziran je i efekat empirijskih vrijednosti na nagib ("slope") regresione prave (Cook-ova distanca i uporišne/leverage vrijednosti). Statistički zaključci izneseni su na osnovu dvosmjernih (2-tailed p vrijednosti), i nivoa signifikantnosti $p < 0.05$.

REZULTATI

Sljedeći rezultati odnose se na analizu korelacije na uzorku od $n = 147$ pacijenata prije ordiniranja bilo kojeg od antidepresiva. Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost/korelacija dužine QTc intervala od serumskih vrijednosti GGT- intenziteta alkoholizma (regresioni koeficijent $B = 0.00007$, $p = 0.002$), i vrijednosti HRSD skora-intenziteta depresije (regresioni koeficijent $B = 0.001$, $p = 0.021$) (Tabela 1a). Uočeno je statistički značajno odstupanje reziduala multiplog linearnog regresionog modela od normalnog rasporeda (Shapiro-Wilk test $p = 0.041$, *skewness* = 0.261). Uočena je blaga heteroskedastičnost reziduala (Grafikon 1), te je za ispitivanje signifikantnosti razlike korišten generalizovani linearni model-potklasa gamma sa log linkom robusni procjenitelj. Nije uočena značajna kolinearnost između nezavisnih varijabli (najmanja *eigenvalue* vrijednost multiplog linearnog modela 0.080, najveći kondicioni indeks 5.617). Uklanjanjem iz generalizovanog linearnog modela vrijednosti sa velikom Cook-ovom distancom i visokom *leverage* vrijednosti (Grafikon 2), potvrđena je statistički značajna povezanost dužine QTc intervala od GGT (regresioni koeficijent $B = 0.00005$, $p = 0.029$) i HRSD skora (regresioni koeficijent $B = 0.001$, $p = 0.023$) (Tabela 1b). Uprkos narušavanju pretpostavki modela, statistički značajne razlike su utvrđene i primjenom opšteg linearnog modela, a isti je korišten kako bismo utvrdili veličinu efekta ispitivanih varijabli (GGT: parcijalni $\eta^2 = 0.040$, HRSD skor: parcijalni $\eta^2 = 0.034$). Utvrdili smo nešto veći efekat vrijednosti GGT na dužinu QTc intervala.

Tabela 1. Generalizovani linearni regresioni model zavisnosti dužine QTc intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću prije ordiniranja antidepresiva

a)

Procjene parametra

Parametar	B	Standardna greška	95% Wald-ov interval povjerenja		Test hipoteze		
			Donji	Gornji	Wald hi-kvadrat	df	Sig. p
(Odsječak)	5.975	0.0100	5.956	5.995	356711.099	1	< 0.001
GGT	0.00007	0.00002	0.00003	0.00011	9.954	1	0.002
HRSD skor	0.001	0.0005	0.00016	0.002	5.330	1	0.021
(Razmjer)	0.002 ^a						

GGT: gama glutamil transferaza

HRSD: Hamiltonova skala za procjenu depresije

Zavisna varijabla: Globalni QTc - bazni (ms)

Model: (Odsječak), GGT, HRSD skor

a. Izračunavanje bazirano na Pearson hi-kvadratu.

b)

Procjene parametra

Parametar	B	Standardna greška	95% Wald-ov interval povjerenja		Test hipoteze		
			Donji	Gornji	Wald hi-kvadrat	df	Sig. p
(Odsječak)	5.977	0.0100	5.958	5.997	354258.347	1	< 0.001
GGT	0.00005	0.00002	0.00001	0.00010	4.758	1	0.029
HRSD skor	0.001	0.0005	0.00015	0.002	5.195	1	0.023
(Razmjer)	0.002 ^a						

GGT: gama glutamil transferaza

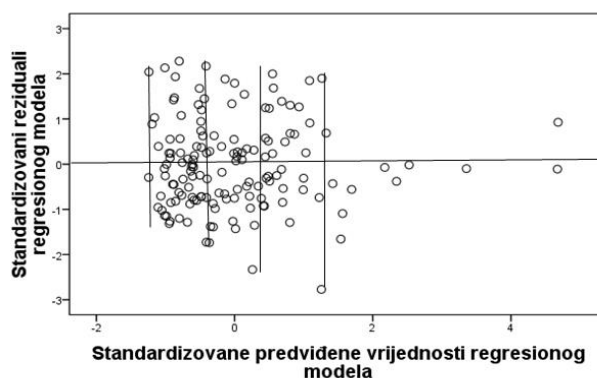
HRSD: Hamiltonova skala za procjenu depresije

Zavisna varijabla: Globalni QTc - bazni (ms)

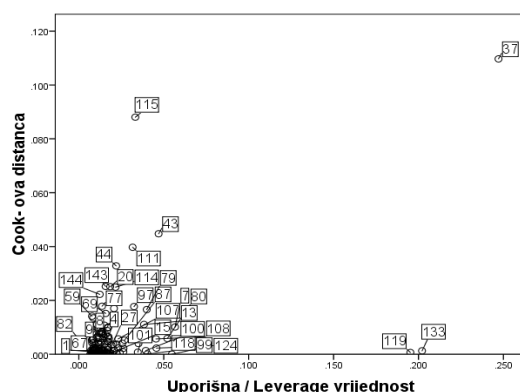
Model: (Odsječak), GGT, HRSD skor

a. Izračunavanje bazirano na Pearson hi-kvadratu.

Dijagram rasipanja



Grafikon 1. Dijagram rasipanja standardizovanih reziduala multiplog linearnog regresionog modela zavisnosti dužine QTc intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću prije ordiniranja antidepresiva. Na grafikonu se uočava blaga disperzija reziduala u desnu stranu, a samim tim i heteroskedastičnost.



Grafikon 2. Analiza pojedinačnih empirijskih vrijednosti koje ostvaruju uticaj na nagib (“slope”) regresione prave. Na grafikonu empirijska vrijednost br. 37 (GGT = 926 U/L, QTc = 449 ms) se karakteriše velikom Cook-ovom distancom i visokom leverage vrijednosti čime ista značajno utiče na nagib regresione prave.

Korištenjem generalizovanog linearnog modela potklasa gama sa log linkom robusni procjenitelj utvrđena je negativna povezanost serumskih vrijednosti GGT i R_CK-MB prije ordiniranja antidepresiva (regresioni koeficijent $B = -0.0011$, $p < 0.001$) (Tabela 2). Ista je i potvrđena nakon uklanjanja vrijednosti sa velikom Cook-ovom distancom i visokom leverage vrijednostima ($p < 0.001$). Budući da reziduali CK-MB odstupaju od normalnog rasporeda i pokazuju negativnu asimetriju

(skewness), isti su refleksijom transformisani u pozitivnu asimetriju (gama distribuciju). Ovo je uzimano u obzir prilikom interpretacije koeficijenata nezavisnih varijabli koje su za zavisnu promjenljivu imale reflektiranu CK-MB (R_CK-MB). Refleksija je urađena na način da su od maksimalne vrijednosti CK-MB uvećane za jednu jedinicu ($\max \text{CK-MB} + 1$) oduzimate empirijske vrijednosti CK-MB. Nije utvrđena zavisnost između HRSD/R_CK-MB ($p = 0.925$), i HRSD/GGT ($p = 0.383$).

Tabela 2. Generalizovani linearni regresioni model povezanosti serumskih vrijednosti GGT i R_CK-MB kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću prije ordiniranja antidepresiva

Procjene parametra

Parametar	B	Standardna greška	95% Wald-ov interval povjerenja		Test hipoteze		
			Donji	Gornji	Wald hi-kvadrat	df	Sig. p
(Odsječak)	2.003	0.0579	1.890	2.117	1196.566	1	< 0.001
GGT	-0.0011	0.0003	-0.002	-0.0006	17.591	1	< 0.001
(Razmjer)	0.331 ^a						

GGT: gama glutamil transferaza

R_CK-MB: reflektovane vrijednosti kreatin kinaze izoenzima MB

Zavisna varijabla: R_CK-MB bazni (ng/L)

Model: (Odsječak), GGT

a. Izračunavanje bazirano na Pearson hi-kvadratu.

Korištenjem multiplog generalizovanog linearnog modela potklasa gama sa log linkom robusni procjenitelj nije utvrđena statistički

značajna povezanost dužine QTc intervala i ispitivanih nezavisnih varijabli nakon ordiniranja antidepresiva (Tabela 3).

Tabela 3. Generalizovani linearni regresioni model zavisnosti dužine QTc intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću nakon ordiniranja antidepresiva (u alkoholnoj apstinenciji)

Procjene parametra

Parametar	B	Standardna greška	95% Wald-ov interval povjerenja		Test hipoteze		
			Donji	Gornji	Wald hi-kvadrat	df	Sig. p
(Odsječak)	6.001	0.0201	5.961	6.040	89202.118	1	< 0.001
GGT	0.00004	0.00006	-0.00009	0.0002	0.394	1	0.530
CK-MB	-0.0002	0.0010	-0.002	0.002	0.058	1	0.810
HRSD skor	0.001	0.0009	-0.001	0.002	0.369	1	0.543
(Razmjjer)	0.004 ^a						

GGT: gama glutamil transferaza
 CK-MB: kreatin kinaza izoenzim MB
 HRSD: Hamiltonova skala za procjenu depresije
 Zavisna varijabla: Globalni QTc 20-ti dan (ms)
 Model: (Odsječak), GGT, CK-MB, HRSD skor
 a. Izračunavanje bazirano na Pearson hi-kvadratu.

Korištenjem generalizovanog linearnog modela potklasa gama sa log linkom robusni procjenitelj utvrđena je pozitivna povezanost serumskih vrijednosti GGT i R_CK-MB nakon ordiniranja antidepresiva (regresioni koeficijent B = -0.002, p = 0.008) (Tabela 4).

Nisu utvrđene vrijednosti sa velikom Cook-ovom distancom i visokim *leverage* vrijednostima. Nije utvrđena zavisnost između HRSD/R_CK-MB (p = 0.246), i HRSD/GGT (p = 0.498).

Tabela 4. Generalizovani linearni regresioni model povezanosti serumskih vrijednosti GGT i R_CK-MB kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću nakon ordiniranja antidepresiva

Procjene parametra

Parametar	B	Standardna greška	95% Wald-ov interval povjerenja		Test hipoteze		
			Donji	Gornji	Wald hi-kvadrat	df	Sig. p
(Odsječak)	2.274	0.0660	2.145	2.403	1185.890	1	< 0.001
GGT	-0.002	0.0007	-0.003	-0.0005	6.979	1	0.008
(Razmjjer)	.327 ^a						

GGT: gama glutamil transferaza
 R_CK-MB: reflektovane vrijednosti kreatin kinaze izoenzima MB
 Zavisna varijabla: R_CK-MB 20-ti dan (ng/L)
 Model: (Odsječak), GGT
 a. Izračunavanje bazirano na Pearson hi-kvadratu.

Nije ustanovljeno statistički signifikantno povećanje QTc intervala nakon ordiniranja ispitivanih antidepresiva (Globalni QTc 20-ti dan – Globalni QTc bazni) (“*bootstrap*” na osnovu 1000 uzoraka za t test zavisnih uzoraka: $p = 0.925$, prosječna razlika 0.177 ms, dif BCa 95 % CI = (-4.228, 4.068)). Bootstrap metoda je primjenjivana zbog narušavanja normalnosti rasporeda diferencija/razlika (Shapiro-Wilk test: $p = 0.034$).

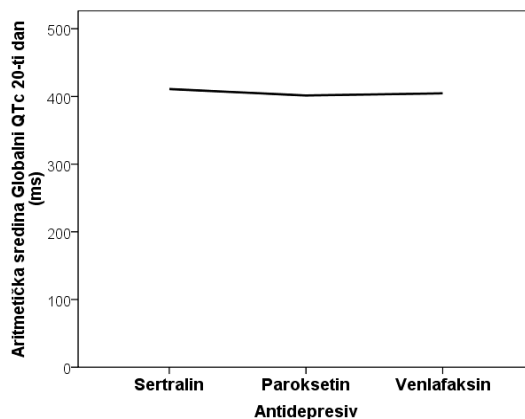
Za ispitivanje signifikantnosti razlike dužine QTc intervala između ordiniranih antidepresiva korišten je neparametrijski Kruskal-Wallis H test budući da je uočeno odstupanje QTc intervala u sertralinskoj grupi od normalnog rasporeda (Shapiro-Wilk test $p = 0.042$). Nisu utvrđene statistički značajne razlike u dužini QTc intervala između ordiniranih antidepresiva ($p = 0.286$) (Tabela 5, Grafikon 3).

Tabela 5. Signifikantnost razlike dužine QTc intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću između ordiniranih antidepresiva

	Globalni QTc 20-ti dan
Hi-kvadrat	2.500
df	2
Asimptotska signifikantnost p	0.286

a. Kruskal Wallis Test

b. Grupišuća varijabala: Antidepresiv



Grafikon 3. Dužina QTc intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću u zavisnosti od tipa ordiniranog antidepresiva

Razlika u dužini QTc intervala između ordiniranih antidepresiva korigovana za serumske vrijednosti GGT i vrijednosti HRSD skora prikazana je u Tabeli 6a i 6b. Za ispitivanje signifikantnosti razlike korišten je univarijantni opšti linearni model (*univariate*

general linear model), budući da nisu narušene pretpostavke o normalnosti reziduala (Shapiro-Wilk test: $p = 0.075$, Kolmogorov-Smirnov test: $p = 0.200$), i homogenosti varijansi (Levene test: $p = 0.520$). Nisu uočene statistički značajne razlike ($p = 0.135$).

Tabela 6. Razlika u dužini QTc intervala između ordiniranih antidepresiva korigovana za vrijednosti gama glutamil transferaze (GGT) i vrijednosti skora Hamiltonove skale (HRSD)

a)

Test efekata u modelu

Zavisna varijabla: Globalni QTc 20-ti dan (ms)

	Tip III sume kvadrata	df	Prosjeck kvadrata	F	Sig. p
Korigovani model	2772.505 ^a	4	693.126	1.211	0.309
Odsječak	3828572.611	1	3828572.611	6.692E3	< 0.001
Antidepresiv	2321.647	2	1160.824	2.029	0.135
GGT	269.740	1	269.740	0.471	0.493
HRSD skor	192.582	1	192.582	0.337	0.563
Greška	81244.801	142	572.146		
Ukupno	2.427E7	147			
Ukupno- korigovano	84017.306	146			

a. R² = 0.033 (Korigovano R² = 0.006)

b)

Procjene parametra

Zavisna varijabla: Globalni QTc 20-ti dan (ms)

Parametar	B	Standardna greška	t	Sig. p	95% interval povjerenja		Parcijalni eta ²
					Donja granica	Gornja granica	
Odsječak	400.711	5.794	69.157	< 0.001	389.257	412.166	0.971
(Antidepresiv=0)	6.507	4.845	1.343	0.181	-3.071	16.085	0.013
(Antidepresiv=1)	-3.025	4.839	-0.625	0.533	-12.590	6.540	0.003
(Antidepresiv=2)	0 ^a
GGT	0.015	0.022	0.687	0.493	-0.029	0.059	0.003
HRSD skor	0.237	0.409	0.580	0.563	-0.571	1.045	0.002

a. Ovaj parametar je predstavljen nulom jer je redundantan.
 Antidepresiv: 0 – sertralini, 1 – paroksetin, 2 – venlafaksin

Da bismo utvrdili da li postoje statistički značajne razlike u dužini QTc intervala u zavisnosti od odgovora na antidepresivnu terapiju (responderi/non-responderi) koristili smo univarijantni generalni/opšti linearni model budući da nije ustanovljeno statistički značajno odstupanje reziduala od normalnog rasporeda (Shapiro-Wilk test $p = 0.091$, Kolmogorov-Smirnov test $p = 0.200$), kao ni

narušavanje homogenosti varijansi (Levene test $p = 0.451$). Uočena je veća dužina QTc intervala kod pacijenata koji su odgovorili na antidepresivnu terapiju tj. respondera u sertralinskoj grupi za 3.816 ms, paroksetinskoj grupi 0.753 ms, i venlafaksinskoj grupi za 4.974 ms, ali iste nisu statistički značajne (Tabela 7, Grafikon 4).

Tabela 7. Dužina QTc intervala u zavisnosti od odgovora na antidepresivnu terapiju (responderi/non-responderi)

Procjene parametra

Zavisna varijabla: Globalni QTc 20-ti dan (ms)

Parametar	B	Standardna greška	t	Sig. p	95% interval povjerenja		Parcijalni eta ²
					Donja granica	Gornja granica	
Odsječak	391.915	10.536	37.197	< 0.001	371.083	412.747	0.909
(Antidepresiv=0)	8.870	6.620	1.340	0.182	-4.219	21.959	0.013
(Antidepresiv=1)	-2.138	6.278	-0.341	0.734	-14.550	10.274	0.001
(Antidepresiv=2)	0 ^a
(Depresija 20-ti dan=0)	4.974	7.224	0.689	0.492	-9.309	19.258	0.003
(Depresija 20-ti dan=1)	0 ^a
(Antidepresiv=0) * (Depresija 20-ti dan=0)	-1.158	9.996	-0.116	0.908	-20.922	18.606	0.0001
(Antidepresiv=0) * (Depresija 20-ti dan=1)	0 ^a
(Antidepresiv=1) * (Depresija 20-ti dan=0)	-4.221	10.074	-0.419	0.676	-24.140	15.698	0.001
(Antidepresiv=1) * (Depresija 20-ti dan=1)	0 ^a
(Antidepresiv=2) * (Depresija 20-ti dan=0)	0 ^a
(Antidepresiv=2) * (Depresija 20-ti dan=1)	0 ^a
GGT	0.009	0.023	0.408	0.684	-0.036	0.055	0.001
CK-MB	0.533	0.506	1.054	0.294	-0.467	1.533	0.008

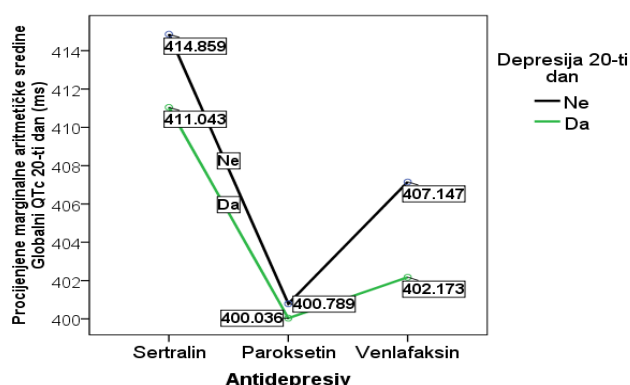
GGT: gama glutamil transferaza

CK-MB: kreatin kinaza izoenzim MB

Antidepresiv: 0 – sertralin, 1 – paroksetin, 2 – venlafaksin

Depresija 20-ti dan: 0 – Ne, 1 – Da

a. Ovaj parametar je predstavljen nulom jer je redundantan.



Grafikon 4. Dužina procijenjenih marginalnih aritmetičkih sredina QTc intervala u zavisnosti od odgovora na antidepresivnu terapiju kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću (responderi/non-responderi).

Potenciranje uticaja stepena oštećenja miokarda na dužinu QTc intervala ordiniranim antidepresivom (tj. interakcija: ordinirani antidepresiv * stepen oštećenja miokarda) ispitivano je upotrebom opšteg linearnog modela budući da nije narušena pretpostavka o normalnosti reziduala (Shapiro-Wilk test $p = 0.071$, Kolmogorov-Smirnov test $p = 0.200$) (Grafikon 5), kao ni pretpostavka o homogenosti varijansi (Levene test $p = 0.461$). Interakcija ordinirani antidepresiv * CK-MB

bila je manja u sertralinskoj grupi (regresioni koeficijent $B = -0.333$) u odnosu na grupu pacijenata kod kojih je ordiniran venlafaksin, a najveća u paroksetinskoj grupi (regresioni koeficijent $B = 0.352$), ali bez statističkih značajnosti. Stoga nije dokazana interakcija između ordiniranog antidepresiva i stepena oštećenja miokarda na dužinu QTc intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću (Tabela 8).

Tabela 8. Efekat interakcije ordinirani antidepresiv * stepen oštećenja miokarda na dužinu QTc intervala kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću

Procjene parametra

Zavisna varijabla: Globalni QTc 20-ti dan (ms)

Parametar	B	Standardna greška	t	Sig. P	95% interval povjerenja		Parcijalni eta ²
					Donja granica	Gornja granica	
Odsječak	392.089	15.354	25.536	< 0.001	361.730	422.447	0.824
(Antidepresiv=0)	13.450	19.166	0.702	0.484	-24.445	51.345	0.004
(Antidepresiv=1)	-10.406	26.223	-0.397	0.692	-62.254	41.442	0.001
(Antidepresiv=2)	0 ^a
CK-MB 20-ti dan	0.498	0.815	0.611	0.542	-1.113	2.109	0.003
(Antidepresiv=0) * CK-MB 20-ti dan	-0.333	1.097	-0.304	0.762	-2.503	1.836	0.001
(Antidepresiv=1) * CK-MB 20-ti dan	0.352	1.335	0.264	0.792	-2.287	2.991	0.001
(Antidepresiv=2) * CK-MB 20-ti dan	0 ^a
GGT	0.010	0.023	0.446	0.656	-0.035	0.056	0.001
HRSD skor	0.211	0.420	0.502	0.616	-0.619	1.041	0.002

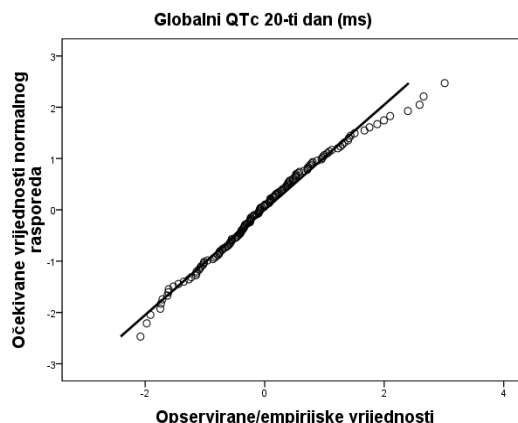
GGT: gama glutamil transferaza

CK-MB: kreatin kinaza izoenzim MB

HRSD: Hamiltonova skala za procjenu depresije

Antidepresiv: 0 – sertralini, 1 – paroksetin, 2 – venlafaksin

a. Ovaj parametar je predstavljen nulom jer je redundantan.



Grafikon 5. Q-Q plot normalnog rasporeda standardizovanih reziduala opšteg linearnog modela za QTc interval nakon ordiniranja antidepresiva. Da bi opservirane/empirijske vrijednosti QTc intervala odgovarale normalnoj (Gausovoj) raspodjeli, neophodno je da standardizovani reziduali istih budu raspoređeni na dijagonalnoj liniji grafikona. Opservirane vrijednosti QTc intervala ne odstupaju značajno od normalnog rasporeda.

DISKUSIJA

Vežu dejstva alkohola i produženja QTc intervala potvrdile su različite studije (9-14). Zavisnost produženja QTc intervala od serumskih vrijednosti gama glutamil transferaze GGT kao parametra koji indirektno odražava intenzitet konzumiranja alkoholnih pića navode autori Borini et al. (2003) (11), a zavisnost od depresije studije (15, 16). Minoretti et al. (2006) (16) pored većih vrijednosti QTc intervala kod pacijenata sa kliničkom depresijom ukazuju i na više vrijednosti QTc intervala kod zdravih osoba sklonih razvoju depresije- sa crtama neuroticizma. Budući da je kod ispitivane populacije pacijenata u našoj studiji (depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću) također utvrđena pozitivna povezanost dužine QTc intervala od vrijednosti HRSD skora i serumskih koncentracija gama glutamil transferaze GGT (Tabela 1a), očekivale bi se statistički značajno niže vrijednosti QTc intervala 20-tog dana studije u odnosu na početne vrijednosti zbog manjeg intenziteta depresije (ordiniranim antidepresivima) i nivoa GGT (zbog alhoholne apstinencije). Zbog toga potencijalno produženje QTc intervala ispitivanim antidepresivima bilo bi prikriveno navedenim smanjenjem QTc intervala. Međutim, uključivanjem razlike u prosječnim vrijednostima HRSD skora i vrijednosti GGT

na kraju i početku studije (HRSD = - 8.86 ; GGT = - 39.986 U/L) u regresioni model (Tabela 1a) ($\ln(y) = 5.975 + 0.001 * (\text{HRSD skor}) + 0.000069 * (\text{GGT})$) izračunali smo da bi to potencijalno produženje QTc intervala bilo malo (veličine 4.598 ms) i da potpada pod uticaj slučajnih varijacija. Ovome u prilog govori i suprotan nalaz tj. manja dužina QTc intervala koja je uočena kod pacijenata sa višim vrijednostima HRSD skora. Non-responderi (viši HRSD) u odnosu na respondere (manji HRSD) u venlafaksinskoj grupi imali su za 4.974 ms manju dužinu QTc intervala, pri čemu je ista bila u granicama statističke slučajnosti (Tabela 7).

Sertalin se ne dovodi u vezu sa značajnim produženjem QTc intervala. Do značajnijeg produženja QTc intervala dolazi kada se sertralin koristi u kombinaciji sa drugim lijekovima za koje se zna da produžavaju QTc interval (17, 18), tako da izolovani efekat sertralina ostaje nejasan. Podaci iz literature koji se odnose na procjenu efekta paroksetina na dužinu QTc intervala su oprečni. Npr. autori i studija (19) negira, a autori (20) navode da paroksetin ostvaruje efekat na značajno produženje QT intervala. Treći antidepresiv koji smo koristili u ovom ispitivanju tj. venlafaksin se često dovodi u vezu sa produženjem QTc intervala i opasnim srčanim aritmijama (21, 22).

U našoj studiji nismo utvrdili efekat i statistički značajne razlike na dužinu QTc

intervala između ordiniranih antidepresiva ($p = 0.286$) (Tabela 5, Grafikon 3). Razlike u dužini QTc intervala između ordiniranih antidepresiva nakon korekcije za serumske vrijednosti GGT i vrijednosti HRSD skora također nisu statistički značajne ($p = 0.135$) (Tabela 6a i 6b). Također smo ispitivali razlike u dužini QTc intervala između ordiniranih antidepresiva, a u zavisnosti od odgovora na antidepresivnu terapiju (responderi/non-responderi). Uočena je veća dužina QTc intervala kod respondera u sertralinskoj grupi za 3.816 ms, paroksetinskoj grupi 0.753 ms, i kao što je ranije spomenuto u venlafaksinskoj grupi za 4.974 ms, ali iste nisu statistički značajne (Tabela 7, Grafikon 4).

Prednost našeg istraživanja u odnosu na prezentovane studije ogledala bi se u ispitivanju efekta antidepresiva na dužinu QTc intervala u specifičnoj populaciji pacijenata (depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću). Ovo istraživanje je i značajno zbog rastućeg problema alkoholizma na području Republike Srpske i BiH (23), kao i rastućeg problema depresije uslijed ranijih ratnih dešavanja i lošeg socio-ekonomskog statusa građana. Kontrola varijabiliteta i konfaundiranja u studiji je vršena primjenom metode ponovljenog mjerenja, korekcijom

dužine QTc intervala ispitivanih antidepresiva za vrijednosti serumskih koncentracija GGT i HRSD skora, i isključivanjem iz studije pacijenata sa poremećajem elektrolita (Na, K, Ca, Mg), a koji utiču na elektrofiziološke karakteristike srca. Također nisu korišteni lijekovi za koje je utvrđeno da produžavaju QTc interval, te je ispitivan izolovani efekat antidepresiva na dužinu QTc intervala. Za otkrivanje suptilnijih efekata na dužinu QTc intervala < 9.9 ms, zbog ipak utvrđenog većeg varijabiliteta (naročito u sertralinskoj grupi), preporučujemo povećanje uzorka.

ZAKLJUČAK

U našoj studiji nismo utvrdili statistički značajne razlike na dužinu QTc intervala između ordiniranih antidepresiva (sertralina, paroksetina i venlafaksina) kod depresivnih pacijenata sa alkoholnom zavisnošću. Budući da alkoholizam u komorbiditetu sa depresijom uveliko povećava rizik srčanih oboljenja, kao i osjetljivost na dejstvo lijekova koji produžavaju QTc interval, postoji velika potreba za liječenjem depresije kod ispitivane populacije pacijenata. Rezultati ovog istraživanja usmjeravaju nas na pravi put.

Literatura

1. Micić D, Paunović V. Acta clinica o depresijama. Beograd: Klinički centar Srbije; 2005.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23: 56-62.
4. Lanjewar P, Pathak V, Lokhandwala Y. Issues in QT interval measurement. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2004; 4(4): 156-161.
5. Hosmane B, Locke C, Morris D. QT interval: Correction for heart rate. *J Appl Res*. 2006; 6(4): 288-99.
6. Lokhandwala Y, Toal SC. The fallacies of QT correction. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2003; 3(4): 185-6.
7. Pickham D, Hasanien AA. Measurement and rate correction of the QT interval. *AACN Adv Crit Care*. 2013; 24(1): 90-6.
8. Kligfield P, Tyl B, Maarek M, Maison-Blanche P. Magnitude, mechanism, and reproducibility of QT interval differences between superimposed global and individual lead ECG complexes. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2007; 12(2): 145-52.
9. Rossinen J, Sinisalo J, Partanen J, Nieminen MS, Viitasalo M. Effects of acute alcohol infusion on duration and dispersion of QT interval in male patients with coronary artery disease and in healthy controls. *Clin Cardiol*. 1999; 22(9): 591-4.
10. Gonzalez MM, Cavalcanti TC, Vianna CB, Timerman S. Hypomagnesaemia causing QT interval prolongation and torsade de pointes in an alcoholic patient. *Resuscitation*. 2006; 70(3): 346-7.
11. Borini P, Terrazas JH, Ferreira Júnior A, Guimarães RC, Borini SB. Female alcoholics: electrocardiographic changes and associated metabolic and electrolytic disorders. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81(5): 506-17.
12. Koide T, Ozeki K, Kaihara S, Kato A, Murao S, Kono H. Etiology of QT prolongation and T wave changes in chronic alcoholism. *Jpn Heart J*. 1981; 22(2): 151-66.
13. Yokoyama A, Ishii H, Takagi T, Hori S, Matsushita S, Onishi S, Katsukawa F, Takei I, Kato S, Maruyama K, et al. Prolonged QT interval in alcoholic autonomic nervous dysfunction. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992; 16(6): 1090-2.
14. Kocheurov VN. ECG changes in alcoholic patients at rest and during physical exertion. *Kardiologija*. 1983; 23(10): 19-24.
15. Rainey JM Jr, Pohl RB, Biloliar SG. The QT interval in drug-free depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1982; 43(5 Pt 2): 39-40.

16. Minoretti P, Politi P, Martinelli V, Emanuele E, Bertona M, Falcone C, Geroldi D. QT interval duration in apparently healthy men is associated with depression-related personality trait neuroticism. *J Psychosom Res.* 2006; 61(1): 19-23.
17. Patanè S, Marte F, Di Bella G. QT interval prolongation and torsade de pointes. *Int J Cardiol.* 2009; 131(2): 51-3.
18. Boer RA, Dijk TH, Holman ND, Melle JP. QT interval prolongation after sertraline overdose: a case report. *BMC Emerg Med.* 2005; 5: 5.
19. Krulewicz S, Carpenter DJ, Fong R, Horrigan JP, Lipschitz A, Perera P, Wagner KD. Analysis of electrocardiographic data following use of paroxetine in pediatric depression and obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006; 45(4): 422-30.
20. Lim KS, Jang IJ, Kim BH, Kim J, Jeon JY, Tae YM, Yi S, Eum S, Cho JY, Shin SG, Yu KS. Changes in the QTc interval after administration of flecainide acetate, with and without coadministered paroxetine, in relation to cytochrome P450 2D6 genotype: data from an open-label, two-period, single-sequence crossover study in healthy Korean male subjects. *Clin Ther.* 2010; 32(4): 659-66.
21. Digby G, Machaalany J, Malik P, Methot M, Simpson CS, Redfearn D, Baranchuk A. Multifactorial QT interval prolongation. *Cardiol J.* 2010; 17(2): 184-8.
22. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64(2): 192-7.
23. Stojaković M, Vukadinović S. Alkoholna bolest kod žena: istraživanje odabranih faktora. *Biomedicinska istraživanja* 2010; 1(1): 42-47.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS SERTRALINE, PAROXETINE AND VENLAFAXINE ON THE LENGTH OF QT INTERVAL IN PATIENTS WITH DEPRESSION AND ALCOHOL DEPENDENCE

Sanja Vukadinović Stojanović¹
Zlatan Stojanović²
Želimir Erić³

¹University Clinical Center of the Republic of Srpska, Psychiatry Clinic, Banja Luka, B&H

²University of Banja Luka, Faculty of Medicine, Anatomy Department,
Republic of Srpska, B&H

³University Clinical Center of the Republic of Srpska, Pediatric Clinic, Banja Luka, B&H

Abstract

Introduction: Depressive disorders are considered to be one of the major public health issues. In cardiology QT interval is a measure of time between the beginning of the Q wave to the end of the T wave in the heart electric cycle. The prolonged QT interval is a biomarker for the potential development of ventricular arrhythmias and the risk factor of sudden death. The aim of this study was to investigate the effect of the antidepressant drugs sertraline, paroxetine and venlafaxine on the length of QT interval in depressed patients with alcohol dependence. **Patients and methods:** This research included male patients (older than 18 years of age) suffering from alcohol addiction, who were also diagnosed with depression, that is, depressive disorder, at the beginning of hospitalisation, on the basis of DSM-IV criterion and positive Hamilton Rating Scale for Depression. The study encompassed a total of 147 patients, divided into three subgroups with 49 patients, each subgroup receiving one of the investigated drugs: sertraline, paroxetine and venlafaxine during 20 days. In our study, the global QTc interval (12 leads) was determined automatically by applying ECG device of the producer and type "Schiller Cardiovit AT-1", which uses "SCHILLER ECG Measurement and Interpretation Software for Children and Adult ECGs". Measured/empirical values of data were statistically processed in SPSS 16.0 programme package for Windows. Methods of descriptive statistics and methods of statistic testing of hypotheses were used. **Results:** In our study, we did not detect the effect as well as the statistically significant differences in the length of the QTc interval between the administrated antidepressants ($p = 0.286$). The differences in the length of the QTc interval between the administrated antidepressants after correction for serum gamma-glutamyltransferase (GGT) and Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) score values were also not statistically significant ($p = 0.135$). We also investigated differences in the length of QTc interval between administrated antidepressants, depending on response to antidepressant therapy (responders / non-responders). A longer QTc interval was observed in responders in the sertraline group for 3,816 ms, paroxetine group 0.753 ms and venlafaxine group for 4.974 ms, but they were not statistically significant ($p > 0.05$). **Conclusion:** In our study in depressed patients with alcohol dependence, we did not detect the statistically significant differences in the length of

ISSN 2232-7282 ; VOLUME 8 N^o 1-2 ; BANJALUKA, 2019.

the QTc interval between administrated antidepressants (sertraline, paroxetine, and venlafaxine). Since alcoholism with depression comorbidity greatly increases the risk of heart disease and the susceptibility to the effects of drugs that prolong the QTc interval, there is a great need to treat depression in the examined patient population. The results of this research point us to the right path.

Key words: *alcohol addiction, depression, comorbidity, QT interval, sertraline, paroxetine and venlafaxine*

Autor za korespondenciju:

Sanja Vukadinović Stojanović, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Klinika za psihijatriju,
Banja Luka, BiH,
email: sanjavuk@teol.net