

# Neuroleptikų ir antidepresantų poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai: literatūros apžvalga

## V. Rutkauskas

*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Psichiatrijos klinika; Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė, Universitetinis ir psichosocialinės reabilitacijos skyrius*

**Santrauka.** Didelė dalis antidepresantų ir neuroleptikų, vartojamų psichikos sutrikimams gydyti, gali sukelti reikšmingų ir potencialiai mirtinų širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos sutrikimų. Prieš skiriant šiuos vaistus, svarbu įvertinti paciento širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką ir atsižvelgti į ją, renkantis tinkamiausią gydymą. Šiame apžvalginiame straipsnyje pateikiami literatūros duomenys apie antidepresantų ir neuroleptikų poveikį arteriniam kraujospūdžiui, elektrofiziologiniams širdies raumens pokyčiams, širdies raumens ligų ir išeminės širdies ligos atsiradimui.

**Raktažodžiai:** aritmijos, kraujospūdis, antidepresantai, neuroleptikai.

## ĮVADAS

Psichikos ligomis sergantys pacientai yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupė tiek dėl tradicinių rizikos faktorių paplitimo tarp šių pacientų, tiek dėl psichotropinių vaistų vartojimo. Šiame straipsnyje apžvelgiamas antidepresantų ir neuroleptikų poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai.

## ARTERINIO KRAUJOSPŪDŽIO POKYČIAI

### Hipotenzija ir ortostatinė hipotenzija

Ortostatinė hipotenzija apibrėžiama kaip sistolinio kraujospūdžio sumažėjimas daugiau kaip 20 mmHg ar diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas daugiau kaip 10 mmHg per 3 min. atsistojus. Šią komplikaciją gali sukelti įvairūs psichotropiniai vaistai. Pagrindinis hipotenzijos mechanizmas yra alfa 1 adrenoreceptorių arba anticholinerginių receptorių blokada, kuri sukelia vazodilataciją ir sumažina

arterinį kraujospūdį (AKS). Ortostatinė hipotenzija kliniškai pasireiškia galvos svaigimu, regos sutrikimais, griuvi-  
mais, kognityvinių funkcijų blogėjimu, sinkopėmis, retais atvejais gali sukelti galvos smegenų insultą, miokardo infarktą [1]. Tai viena dažniausių neuroleptikų sukeliama komplikacijų, kuri pasireiškia iki 75 % pacientų. Dažniausiai būna trumpalaikė ir praeina savaime per pirmąsias savaites nuo gydymo pradžios [2]. Vaistai, dažniausiai sukeliantys hipotenziją, yra klozapinas, kvetiapienas ir risperidonas [3, 4]. Mažesniu hipotenziniu poveikiu pasižymi aripirazolas ir afiniteto alfa 1 adrenoreceptoriams neturintis olanzapinas [3, 5]. Atipiniai neuroleptikai, vartojami kartu su metildopa, diuretikais, beta adrenoblokatoriais, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, nitratais, gali sukelti ryškia hipotenziją. Senyviems, taip pat sergantiems širdies ligomis, turintiems autonominės nervų sistemos disfunkciją pacientams dažniau atsiranda hipotenzija ir sinkopės. Esant kepenų funkcijos nepakankamumui, ortostatinė hipotenzija gali vystytis dėl sulėtėjusio neuroleptikų klirenso [1, 5].

Ortostatinę hipotenziją sukelia tricikliai antidepresantai (TCA), kurie blokuoja postsinapsinius alfa 1 receptorių [6]. Selektivių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) sukeltos hipotenzijos mechanizmas nėra visiškai aiškus, tačiau ortostatinė hipotenzija, vartojant šios grupės antidepresantus, pasireiškia rečiau, nei vartojant TCA, ir dažniausiai vyresnio amžiaus pacientams [6, 7]. Vienas iš dažniausiai hipotenziją sukeliančių SSRI antidepresantų yra paroksetinas, turintis anticholinerginį po-

### Adresas:

*Vilius Rutkauskas  
Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,  
Klinikinės medicinos institutas, Psichiatrijos klinika  
Geležinio vilko g. 29 A, LT-03101 Vilnius  
El. paštas vilius.rutkauskas@mf.vu.lt*

© Neurologijos seminarai, 2019. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

veikį [8]. Fluoksetinas ir citalopramas taip pat priskiriami prie ortostatinės hipotenzijos riziką didinančių SSRI anti-depresantų [7, 9]. Šie vaistai tiesiogiai slopina kalcio patekimą į žarnyno lygiuosius raumenis ir taip sukelia vidaus organų vazodilataciją. Minėtas mechanizmas galėtų iš dalies paaiškinti SSRI hipotenzinį poveikį [8]. Tarp serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI) grupės antidepressantų paminėtinas ir venlafaksinas, kuris dėl savo stipraus noradrenerginio poveikio sukelia hipotenziją iki 30 % pacientų, gydomų šiuo vaistu [10]. Aprašyti pavieniai klinikiniai atvejai apie duloksetino sukeltą ortostatinę hipotenziją [11].

Hipotenzijos riziką galima sumažinti skiriant mažą pradinę vaisto dozę ir lėtai ją titruojant iki reikiamos. Atsiradus hipotenzijai, galima laikinai sumažinti vaisto dozę, kol atsirastolerancija hipotenziniam poveikiui. Atkreiptinas dėmesys, kad, be psichotropinių vaistų, ortostatinę hipotenziją gali sukelti ir antiparkinsoniniai vaistai, beta adrenoblokatoriai, alfa adrenoblokatoriai, kalcio kanalų blokatoriai, AKFI, nitratai, diuretikai, sildenafilis, opioidiniai analgetikai, taip pat hipovolemija, ilgas gulėjimas, Parkinsono liga ir kiti faktoriai [12].

## Hipertenzija

Skiriami du mechanizmai, kuriais aiškinamas neuroleptikų sukeltos arterinės hipertenzijos atsiradimas. Pirmuoju atveju kraujospūdis kyla pamažu ir siejamas su antsvorio didėjimu. Antruoju – hipertenzija išsivysto staiga, pirmosiomis valandomis ar savaitėmis, pradėjus vartoti vaistą. Neuroleptikai, veikiantys kaip presinapsinių alfa 2 receptorių antagonistai, sukelia noradrenalino išsiskyrimą ir kraujagyslių konstrikciją. Didžiausią afinitetą alfa 2 receptoriams turi klozapinas, olanzapinas ir risperidonas, todėl kraujospūdžio padidėjimas labiausiai tikėtinas vartojant šiuos neuroleptikus [13, 14]. Su didžiausia hipertenzijos rizika siejamas klozapinas [15, 16], su mažiausia – kvetiapienas [1]. Vis tik dėl individualių paciento savybių neįmanoma numatyti, kaip konkretus neuroleptikas veiks jo kraujospūdį. Kai kurių autorių duomenimis, ilgesnį laiką vartojant neuroleptiką, hipertenzija pasireiškia iki 30–40 % pacientų, nepriklausomai nuo to, koks neuroleptikas skiriamas [17].

Monoamino oksigenazės (MAO) inhibitoriai gali sukelti sunkią hipertenziją, kai pacientas suvartoja maisto, turinčio daug tiramino, t. y. subrandinto sūrio, rūkytos mėsos gaminių, vyno. Šie vaistai ir vieni, nesant tiramino turinčio maisto, gali didinti kraujospūdį, taip ilgindami noradrenalino gyvavimo laiką simpatinių nervų terminalėse. Jų veikimas dar sustiprėja, kai gaunama aminų prekursoriaus tiramino. Dėl šių priežasčių MAO inhibitorių nerekomenduojama skirti pacientams, sergantiems arterine hipertenzija. TCA labiau yra sietini su širdies laidumo sistemos sutrikimais ir ortostatinės hipotenzijos rizika, taip pat gali sukelti hipertenziją, ypač pacientams su nerimo sutrikimais [18].

SSRI grupės antidepressantai šiek tiek didina kraujospūdį. Šių vaistų hipertenzinis poveikis tiesiogiai priklaus-

so nuo vaisto dozės. Autorių duomenimis, kraujospūdis kliniškai reikšmingai padidėja tik 1–2 % SSRI gydomų pacientų [18].

SNRI grupės antidepressanto venlafaksino poveikis kraujospūdžiui priklauso nuo dozės. Skiriant venlafaksiną, diastolinis kraujospūdis didėja iki 15 mmHg, lyginant su baziniu paciento kraujospūdžiu. Venlafaksino sukeltas kraujospūdžio didėjimas yra nuo dozės priklausomas vaisto šalutinis poveikis. Su mažesne hipertenzijos rizika siejamos mažesnės kaip 200 mg venlafaksino dozės [11, 19]. Gamintojas rekomenduoja nepradėti skirti venlafaksino asmenims su blogai kontroliuojama arterine hipertenzija ir mažinti vaisto dozę ar visai nutraukti skyrimą, jei hipertenzija atsiranda vartojant vaistą. Kitas SNRI atstovas duloksetinas yra susijęs su nedideliais kraujospūdžio pokyčiais, kurie paprastai atsiranda gydymo pradžioje, trunka neilgai ir yra kliniškai mažai reikšmingi [20]. Vartojant mirtazapiną, pirmuoju mechanizmu sukeltos hipertenzijos rizika yra nedidelė ir pasireiškia iki 1 % asmenų, nepaisant jo noradrenerginių savybių. Vis tik pažymėtina, kad mirtazapinas reikšmingai didina nutukimo ir metabolinio sindromo riziką, taip netiesiogiai neigiamai veikdamas ir kraujospūdį [18, 21].

## ELEKTROFIZIOLOGINIAI POKYČIAI IR ARITMIJOS

Psichotropiniai vaistai gali sutrikdyti miokardo depoliarizacijos ir repoliarizacijos procesus. Depoliarizaciją lemia greita natrio jonų srovė į kardiomiocitus. Natrio kanalų blokada sukelia šio proceso sutrikdymą, kuris EKG fiksuojamas kaip pailgėjusi QRS trukmė. Sveikoje širdyje, nesant širdies raumens pažeidimo, depoliarizacijos sutrikdymas paprastai nesukelia mirtinų aritmijų. Repoliarizaciją lemia kalio jonų srovė iš ląstelių. Jos sutrikdymas EKG fiksuojamas kaip T dantelio pokyčiai. Tiek depoliarizacijos, tiek repoliarizacijos sutrikdymas gali sukelti QT intervalo prailgėjimą, kuris siejamas su padidėjusia aritmijų rizika. QT intervalas yra atvirkščiai proporcingas širdies susitraukimų dažniui, todėl praktikoje apskaičiuojamas koreguotas QT intervalas (QTc) pagal širdies susitraukimų dažnį. Nors QTc intervalo normomis yra laikoma < 450 ms – vyrams ir < 470 ms – moterims, sutartiniu atskaitos tašku, viršijant kurį didėja aritmijų rizika, laikoma 500 ms [5, 22].

QTc intervalo pailgėjimas siejamas su skilvelinės tachikardijos, ypač *torsedes de pointes* (TdP), rizika. Tai yra polimorfinė skilvelinė tachikardija, kurios metu dažnos skilvelinės bangos laipsniškai didėja, po to laipsniškai mažėja ir tol sukasi apie izoelektrinę ašį, kaip sinusoidinė kreivė, kol pereina į sinusinį ritmą arba skilvelių virpėjimą. Tai yra piktybinė aritmija, kuri gali sukelti staigią mirtį. Jos negydant, yra labai didelė pasikartojimų rizika. Šios aritmijos atsiradimo nuspėti negalima, tačiau yra tam tikri jos rizikos faktoriai, t. y. vyresnis amžius, moteriška lytis, elektrolitų disbalansas (ypač hipokalemija, hipomagneze-

mija), širdies ligos (ypač esant kairiojo skilvelio hipertrofijai, sumažėjusiai kairiojo skilvelio išmetimo frakcijai, išemijai), įgimtas ilgo QT sindromas. Esant pailgėjusiam QTc, atsiranda ypač didelė TdP rizika, kai kartu pasireiškia bradikardija, skilvelinės ekstrasistolės, jų kupletai, ilgos kompensacinės pauzės, U banga, T bangos morfologijos pokyčiai (bifazė ar mazguota). Nors QTc pailgėjimas yra įrodytas staigios mirties rizikos veiksnys, išlieka nedidelė individuali rizika, pavyzdžiui, pacientas su 500 ms ilgio QTc intervalu turi 1,66 karto didesnę staigios mirties riziką nei pacientas su 400 ms ilgio QTc intervalu. Sergantiems širdies ligomis ši rizika yra 2–4 kartus didesnė, lyginant su sveikais asmenimis [22, 23].

Daugelis vaistų, kurie ilgina QTc intervalą, blokuoja IKr kalio kanalus. Tokiu mechanizmu veikia tam tikri antiaritmniai vaistai, tačiau psichotropinių vaistų vartojimo atveju šis poveikis yra nepageidaujamas. SSRI paprastai yra laikomi saugiais antidepresantais QTc pailgėjimo atžvilgiu ir nėra kontraindikuotini pacientams, sergantiems širdies ligomis. Fluoksetinas, paroksetinas ir sertralinas priskiriami vaistams, nesukeliantiems reikšmingo QTc pailgėjimo, kai yra skiriami rekomenduojamomis dozėmis ir nėra kitų rizikos faktorių. Paskelbta įrodymų, kad citalopramas gali ilginti QTc [24], todėl rekomenduojama neskirti didesnės nei 40 mg citalopramo paros dozės, neskirti šio vaisto pacientams su įgimtu ilgu QT ir nutraukti skyrimą, kai QTc – > 500 ms, taip pat skirti dvigubai mažesnes maksimalias dozes pacientams, kuriems yra daugiau nei 65 m. [25]. Escitalopramas mažiau ilgina QTc intervalą nei citalopramas. Tai įvyksta tik viršijant terapines vaisto dozes. Tvirtų įrodymų dėl kitų SSRI grupės antidepresantų sukeliama QTc pailgėjimo kol kas nėra, tik aprašyti pavieniai QTc intervalo pailgėjimo atvejai vartojant fluoksetiną, sertralina, ir tai dažniausiai perdozavus šių antidepresantų [26–28].

Visi TCA turi potencialą, blokuodami natrio, kalio ir kalcio kanalus, sukelti QTc pailgėjimą. Vis tik TCA reikšmingai didina aritmijų riziką tik esant širdies ligoms, pavyzdžiui, koronarinei širdies ligai, skilvelių laidumo sutrikimams. Amitriptilinas ir maprotilinas yra labiausiai siejami su QTc pailgėjimu, kai klomipraminas, manoma, mažiau ilgina QTc. Bupropionas ir duloksetinas nėra siejami su QTc pailgėjimu, vartojant terapinėmis dozėmis [12, 22, 29].

Neuroleptikai seniai žinomi kaip vaistai, turintys potencialą ilginti QTc intervalą ir sukelti aritmijas bei staigią mirtį. Dauguma neuroleptikų sukelia didesnę ar mažesnę QTc pailgėjimą. Pagrindinis mechanizmas yra IKr kanalo blokada. Tioridazinas buvo pirmasis neuroleptikas, aprašytas kaip sukeliantis EKG pokyčius ir staigią mirtį. Iki šiol jis išlieka vienas didžiausių aritmijų riziką keliančių neuroleptikų. Literatūroje aprašoma sąlyginai daugiau mirties atvejų, vartojant tioridaziną nei kitus neuroleptikus ar antidepresantus, todėl panašu, kad tioridazino sukeltas QTc pailgėjimas yra stipriai aritmogeninis [22]. Kiti tipiniai neuroleptikai taip pat didina aritmijų riziką, kuri, manoma, yra tiesiogiai susijusi su doze. Haloperidolis siejamas su didele QTc pailgėjimo ir TdP rizika. Nors perorali-

nis ir intraraumeninis haloperidolio skyrimas sukelia nežymų QTc pailgėjimą, šis vaistas neabejotinai siejamas su TdP rizika. Intraveninis haloperidolio skyrimas labiau ilgina QTc ir didina TdP riziką, tačiau tai gali būti susiję su tuo, kad intraveninė forma skiriama hospitalizuotiems pacientams, kuriems dėl sunkesnės būklės ir taip yra didesnė QTc pailgėjimo bei aritmijų tikimybė [30, 31]. Atipiniai neuroleptikai taip pat gali ilginti QTc intervalą. Aprašomi pavieniai šios vaistų grupės sukelti klinikiniai atvejai žurnaluose ir FDA šalutinių poveikių registro duomenų bazėje [32, 33]. Tyrimuose su sveikais savanoriais didžiausią QTc pailgėjimą iš atipinių neuroleptikų sukelia ziprazidonas, lyginant jį su olanzapinu, risperidonu, kvetiapinu, tačiau jo aritmogeninis poveikis nėra didelis [30, 34]. Nepaisant kelių su didelėmis olanzapino dozėmis siejamų aprašytų QTc pailgėjimo atvejų [35], autoriai šį vaistą sieja su nedidele aritmijų rizika [36]. Aripiprazolas nėra siejamas su reikšmingu QTc pailgėjimu, net ir esant sunkioms somatinėms būklėms [37].

Nors QTc pailgėjimas neabejotinai siejamas su TdP, individualiam pacientui įvertinti aritmijų riziką yra sunku. Nėra bendrų gairių, kaip gydyti pacientą, pailgėjus QTc intervalui, ar kaip įvertinti individualią aritmijų riziką. Esant pailgėjusiam QTc (t. y. > 450 ms – vyrams ir > 470 ms – moterims), patariama skirti vaistus, ilginančius QT, tik kai nauda yra didesnė už riziką, taip pat nuolat stebėti EKG ir šalinti kitus veiksnys, ilginančius QT (elektrolitų disbalansą, alkoholį, hipotiroidizmą, fluorochinolonų grupės antibiotikus, anticholinerginius vaistus ir kt.). Kai QTc yra > 500 ms, atsiranda aritmijų grėsmė. Reikėtų įvertinti ankstesnes EKG – ar anksčiau buvo nustatytas QT pailgėjimas. Jei toks ryškus QTc pailgėjimas siejamas su naujai paskirtu vaistu ir anksčiau jo nebuvo, reikėtų spręsti dėl vaisto nutraukimo ar kardiologo konsultacijos. Apie vaistų indukuotas aritmijas reikėtų pagalvoti ir kai pacientui naujai atsirado galvos svaigimai, sinkopės, palpitacijos ar traukuliai [12, 22].

Fanoje su bendraautorais [38] suklasifikavo psichotropinius vaistus į A ir B klases, atsižvelgdami į jų sukeltą aritmijų bei QTc pailgėjimo riziką ir remdamiesi šiais šaltiniais: Europos vaistų agentūra (*European Medicines Agency*), Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija (*The US Food and Drug Administration*), Maudsley vaistų išrašymo gairėmis (*Maudsley Prescribing Guidelines*), nepriklausomomis „Micromedex“ duomenų bazėmis (*The independent databases Micromedex*), Arizonos gydymo metodų švietimo ir mokslo centru (*The Arizona Center for Education and Research on Therapeutics*). A grupei priskirti vaistai nesiejami su TdP ir QTc pailgėjimo rizika, B grupei – vaistai, kurie linkę didinti TdP ir QTc pailgėjimo riziką, B\* grupei – vaistai, aiškiai didinantys aritmijų ir QTc pailgėjimo riziką. Iš Lietuvoje dažniausiai vartojamų vaistų A grupei priskiriami: aripiprazolas, olanzapinas, mirtazapinas, duloksetinas, daugelis SSRI grupės antidepresantų, agomelatinas. B\* grupei priskirti haloperidolis ir ziprazidonas. Nė vienas antidepresantas nebuvo priskirtas B\* grupei. Apibendrinantys autorių duomenys pa-

teikiami 1 ir 2 lentelėse. Tų pačių autorių siūlomas algoritmas, kaip vertinti QTc pailgėjimo riziką prieš skiriant antidepressantą ar neuroleptiką, pateikiamas paveikslėlyje.

## ŠIRDIES RAUMENS LIGOS

Psichotropiniai vaistai gali sukelti miokarditus ir kardiomiopatijas. Tai yra retos, bet potencialiai mirtinos komplikacijos, dažniausiai siejamos su klozapino vartojimu. Kiti neuroleptikai, aprašomi kaip galintys sukelti širdies raumens pažeidimus, yra kvetiapienas, chlorpromazinas, flufenazinas, haloperidolis ir risperidonas, tačiau tvirtų įrodymų dėl jų kardiotoksiškumo nėra [5, 29].

Klozapino sukulto miokardito dažnis, skirtingų autorių duomenimis, svyruoja nuo 0,015 iki 9,6 %. Miokarditas gali atsirasti bet kuriuo metu vartojant vaistą, tačiau dažniausiai jis pasireiškia per 2 mėn. nuo vartojimo pradžios. Klozapino sukeltos kardiomiopatijos, dažniausiai dilatacinės, dažnis svyruoja nuo 0,02 iki 0,1 %. Ji išsivysto vėliau nei miokarditas, vidutiniškai per 12 mėn. nuo vartojimo pradžios. Neatmetama galimybė, kad dilatacinė kardiomiopatija yra klozapino sukulto subklinikinio miokardito pasekmė [12, 39].

Klozapino kardiotoksiškumo mechanizmai nėra žinomi. Killian ir kt. pacientų kraujyje pastebėjo eozinofiliją, o jų miokarde – eozinofilinių infiltratų ir iškėlė hipotezę, kad klozapinas sukelia pirmo tipo hiperjautrumo reakcijas [40]. Devarajan ir kt. pasiūlė hipotezę, kad miokarditas išsivysto žmonėms su citochromo P450 1A2/1A3 stoka. Klozapinas yra šių fermentų substratas. Esant jų nepakankamumui, labai padidėja klozapino koncentracija ir dėl jo anticholinerginio poveikio pažeidžiamas širdies raumuo [41]. Elman ir kt. aprašė padidėjusius noradrenalino titrus pacientams, vartojantiems klozapiną. Hiperkatecholaminemija yra siejama su kairiojo skilvelio disfunkcija. Pavyzdžiui, Takotsubo kardiomiopatijos atveju randami padidėję katecholaminų kiekiai, todėl tai gali būti predisponuojantis faktorius ir klozapino indukuoto miokardo pažeidimo metu [42]. Kiti neįrodyti mechanizmai galėtų būti nuo kalcio priklausomų jonų kanalų blokada ir padidėjusi uždegiminių citokinų produkcija [39].

Klinikinė klozapino sukulto miokardito išraiška yra labai įvairi. Prodrominiu laikotarpiu gali būti į gripą panašių požymių (karščiavimas, mialgijos, artralgijos, nosies užgulimas, gerklės skausmas, odos bėrimas), gastrointestinių simptomų (pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas). Miokardo pažeidimo požymiai yra silpnumas ir sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija, dusulys, ramybės tachikardija, palpitacijos, krūtinės skausmas, aritmijos, alpimai, hipotenzija, greitas psichinės būklės blogėjimas, delyras. Svarbu atkreipti dėmesį, kad kai kurie šių požymių, pavyzdžiui, karščiavimas, silpnumas, tachikardija, gali būti gerybiniai ir susiję su klozapino dozės titravimu. Kartais miokarditas gali būti besimptomis, tačiau jis, kaip ir simptominis, gali baigtis paciento mirtimi. Dilatacinės kardiomiopatijos kli-

1 lentelė. Vaistų skirstymas pagal QTc intervalo pailgėjimo riziką [38]

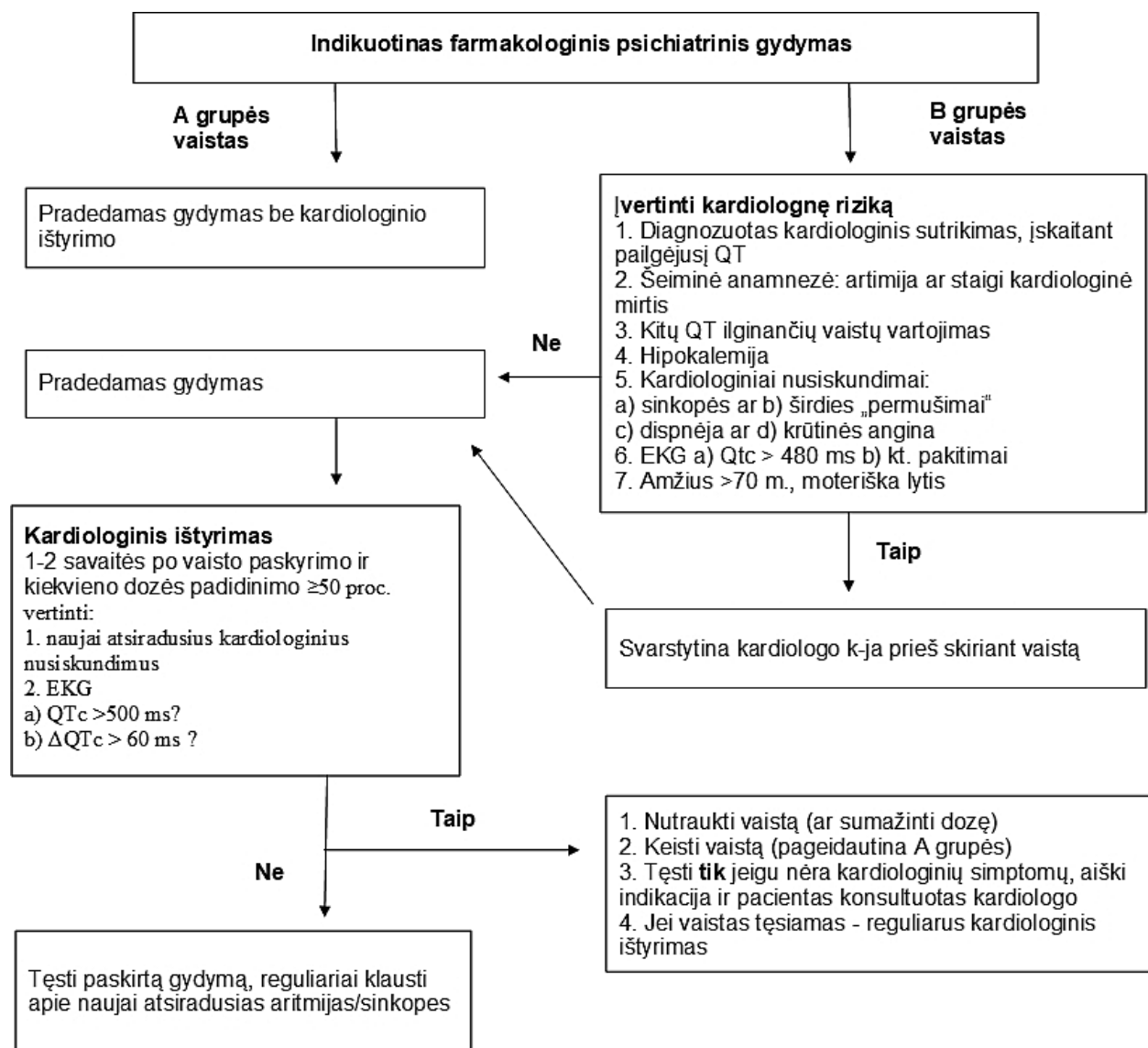
<b>A klasės vaistas</b>	Nepriskiriamas prie QTc intervalą ilginančių ar TdP riziką didinančių vaistų grupės.
<b>B klasės vaistas</b>	Vaistas turi polinkį ilginti QTc intervalą.
<b>B* klasės vaistas</b>	Vaistas aiškiai ilgina QTc intervalą, dokumentuoti TdP ar kitos aritmijos atvejai.

2 lentelė. Skirtingi antidepressantai ir neuroleptikai, suskirstyti pagal QTc pailgėjimo riziką [38]

Vaistas	Vaisto klasė
Aripiprazolis	A
Klozapinas	B
Haloperidolis	B*
Olanzapinas	A
Paliperidonas	B
Kvetiapinas	B
Risperidonas	B
Ziprazidonas	B*
Amitriptilinas	B
Citalopramas	B
Escitalopramas	B
Fluoksetinas	A
Paroksetinas	A
Sertralinas	A
Duloksetinas	A
Venlafaksinas	B
Mirtazapinas	A
Agomelatinas	A

nika gali būti įvairi – nuo subklinikinės iki žaibinės su progresuojančia plaučių edema ir kardiogeniniu šoku. Būdingi simptomai yra ramybės tachikardija, palpitacijos, aritmijos, dusulys, krūtinės skausmas, silpnumas. Labai svarbu laiku nustatyti klozapino sukeltą miokarditą, nes ankstyvas nustatymas pagerina prognozę. Miokarditą reikėtų įtarti kiekvienam klozapinu gydomam pacientui, kuriam atsiranda bet kurių iš anksčiau minėtų simptomų. Kraujyje gali būti nustatoma leukocitozė, eozinofilija, padidėję CRB, ENG rodikliai. Širdies raumens pažeidimą rodo didėjantys žymenys: troponinas I, troponinas T, CK-MB, BNP. EKG pokyčiai būna nespecifiniai: sinusinė tachikardija, nespecifiniai T bangos pokyčiai, ST segmento pakilimas ar nusileidimas, PR nusileidimas, patloginė Q banga, įvairios aritmijos. Echokardioskopijos metu nustatoma kairiojo skilvelio sistolinė disfunkcija, sumažėjusi išmetimo frakcija, dešiniojo skilvelio sistolinė disfunkcija, sutrikęs diastolinis pildymasis, skystis perikardo ertmėje. Bet kuriuo atveju, įtarus miokarditą, reikalinga kardiologo konsultacija. Taip pat, nustatius miokarditą, reikia tuojau pat nutraukti klozapino vartojimą. Išgydžius miokarditą, grįžti prie klozapino vartojimo nerekomenduojama [5, 12, 39, 43].

Literatūroje taip pat aprašomi sporadiniai dilatacinės kardiomiopatijos atvejai, vartojant olanzapiną [44, 45].



Pav. Siūlomas algoritmas, padedantis sumažinti širdies aritmijų riziką [38]

## IŠEMINĖ ŠIRDIES LIGA

Išeminė širdies liga yra viena dažniausių mirties ir neįgalumo priežasčių Vakarų valstybėse. Daugelis psichikos ligų yra susijusios su padidėjusia širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika. Vienas aiškiausių tokio ryšio pavyzdžių – depresija, kuri yra ir etiologinis (skatinantis vystytis) ir prognostinis (sunkinantis jau esamą) išeminės širdies ligos veiksnys. Taip pat psichikos ligomis sergančių žmonių grupėje yra didesnis mirtingumas, lyginant su bendra populiacija (1,7 karto didesnis vyrams ir 1,3 karto – moterims). Didžiausią mirties priežasčių grupę sudaro širdies ir kraujagyslių sistemos ligos. To priežastys yra kompleksinės ir apima standartinius rizikos faktorius, t. y. nutukimą, dislipidemiją, rūkymą, netinkamą mitybą, mažą fizinį aktyvumą bei su psichikos liga susijusius rizikos faktorius, t. y. psichotropinių vaistų vartojimą [5, 23, 29].

Daugelis psichotropinių vaistų yra siejami su išeminės širdies ligos rizikos veiksnių atsiradimu. Dalis neuroleptikų ir kai kurie antidepresantai pasižymi ne tik polinkiu di-

dinti kraujospūdį, bet ir nepageidaujamu poveikiu metabolizmui – gali sukelti svorio priaugimą, gliukozės apykaitos sutrikimus, dislipidemiją. Kelios studijos nustatė didesnę išeminės kardiopatijos dažnį tarp sergančiųjų psichikos ligomis nei bendroje populiacijoje. Šie radiniai gali būti bent iš dalies susiję su ilgalaikiu neuroleptikų vartojimu [5].

Visiems asmenims, vartojantiems neuroleptikus, didėja ir cukrinio diabeto rizika. Patogeneziniai mechanizmai nėra tiksliai žinomi, tačiau manoma, kad jie gali būti susiję su 5HT<sub>2A</sub>/5HT<sub>2C</sub> receptorių antagonizmu, hiperlipidemija, nutukimu, rezistentišku leptonui. Tiek tipiniai, tiek atipiniai neuroleptikai gali sukelti gliukozės tolerancijos sutrikimą ir cukrinį diabetą. Klozapinas ir olanzapinas siejami su didele hiperglikemijos, diabeto, ketoacidozės rizika, ypač jauno amžiaus pacientams. Manoma, kad šie vaistai tiesiogiai sukelia rezistentiškumą insulinui [46]. Risperidonas ir kvetiapienas taip pat aprašomi kaip galintys sukelti gliukozės apykaitos sutrikimus, tačiau rečiau nei klozapinas bei olanzapinas ir dažniau skiriant didesnėmis

dozėmis [47]. Amisulpridas, aripiprazolas ir ziprasidonas, manoma, neturi reikšmingos įtakos gliukozės metabolizmui [48].

## IŠVADOS

Prieš skirdami neuroleptikus ir antidepresantus, klinicistai turėtų atkreipti dėmesį į jų galimus trumpalaikius ir ilgalaikius šalutinius poveikius, susijusius su širdies ir kraujagyslių sistema. Gretutinės kardiologinės patologijos įvertinimas bei reguliarus širdies ir kraujagyslių sistemos fiziologinių rodiklių stebėjimas reikšmingai sumažina pavojingų šalutinių poveikių pasireiškimą ir gerina jų kontrolę.

## Literatūra

- Khasawneh FT, Shankar GS. Minimizing cardiovascular adverse effects of atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 273060. <https://doi.org/10.1155/2014/273060>
- Leung JYT, Barr AM, Procyszyn RM, Honer WG, Pang CCY. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther* 2012; 135(2): 113–22. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.04.003>
- Drici M-D, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(8): 882–90. <https://doi.org/10.1002/pds.1424>
- Wilson MP, Nordstrom K, Hopper A, Porter A, Castillo EM, Vilke GM. Risperidone in the emergency setting is associated with more hypotension in elderly patients. *J Emerg Med* 2017; 53(5): 735–9. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.06.026>
- Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(Suppl 1): 3–14. <https://doi.org/10.1002/hup.915>
- Pollock BG. Adverse reactions of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl 20): 4–8.
- Gaxatte C, Faraj E, Lathuillierie O, Salleron J, Deramecourt V, Pardessus V, et al. Alcohol and psychotropic drugs: risk factors for orthostatic hypotension in elderly fallers. *J Hum Hypertens* 2017; 31(4): 299–304. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.82>
- Darowski A, Chambers S-ACF, Chambers DJ. Antidepressants and falls in the elderly. *Drugs Aging* 2009; 26(5): 381–94. <https://doi.org/10.2165/00002512-200926050-00002>
- Cherin P, Colvez A, Deville de Periere G, Sereni D. Risk of syncope in the elderly and consumption of drugs: a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(3): 313–20. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(96\)00385-X](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(96)00385-X)
- Johnson EM, Whyte E, Mulsant BH, Pollock BG, Weber E, Begley AE, et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(9): 796–802. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000204328.50105.b3>
- Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature. *Psychother Psychosom* 2016; 85(5): 270–88. <https://doi.org/10.1159/000447034>
- Goldberg JF, Ernst CL. Managing the side effects of psychotropic medications. 1<sup>st</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2012; 496.
- Abi-Dargham A, Laruelle M. Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. *Eur Psychiatry* 2005; 20(1): 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.11.003>
- Parks KA, Parks CG, Yost JP, Bennett JI, Onwuameze OE. Acute blood pressure changes associated with antipsychotic administration to psychiatric inpatients. *Prim Care Companion CNS Disord* 2018; 20(4): 18m02299. <https://doi.org/10.4088/PCC.18m02299>
- Shiwach RS. Treatment of clozapine induced hypertension and possible mechanisms. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21(2): 139–40.
- Gonsai NH, Amin VH, Mendpara CG, Speth R, Hale GM. Effects of dopamine receptor antagonist antipsychotic therapy on blood pressure. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43(1): 1–7. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12649>
- Kelly AC, Sheitman BB, Hamer RM, Rhyne DC, Reed RM, Graham KA, et al. A naturalistic comparison of the long-term metabolic adverse effects of clozapine versus other antipsychotics for patients with psychotic illnesses. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34(4): 441–5. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000159>
- Teplý RM, Packard KA, White ND, Hilleman DE, DiNicolantonio JJ. Treatment of depression in patients with concomitant cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58(5): 514–28. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.11.003>
- Whiskey E, Taylor D. A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2013; 27(8): 732–9. <https://doi.org/10.1177/0269881113492027>
- Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(2): 132–40. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000155815.44338.95>
- Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Rauchenzauner M, Lechner-Schoner T, Strauss R, Engl J, et al. Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(3): 421–4. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n0313>
- Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013; 54(1): 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.11.001>
- Abdelmawla N. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms. *Adv Psychiatr Treat* 2006; 12(1): 35–44. <https://doi.org/10.1192/apt.12.1.35>
- Tampi RR, Balderas M, Carter KV, Tampi DJ, Moca M, Knudsen A, et al. Citalopram, QTc prolongation, and torsades de pointes. *Psychosomatics* 2015; 56(1): 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2014.09.002>
- Citalopram and escitalopram: QT interval prolongation. Drug Safety Update [Internet]. [cited 2017 Mar 4]. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/citalopram-and-escitalopram-qt-interval-prolongation>
- Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother* 2013; 47(10): 1330–41. <https://doi.org/10.1177/1060028013501994>
- Kogut C, Crouse EB, Vieweg WVR, Hasnain M, Baranchuk A, Digby GC, et al. Selective serotonin reuptake

- inhibitors and torsade de pointes: new concepts and new directions derived from a systematic review of case reports. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4(5): 189–98. <https://doi.org/10.1177/2042098613492366>
28. Varriale P. Fluoxetine (Prozac) as a cause of QT prolongation. *Arch Intern Med* 2001; 161(4): 612. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.4.612>
  29. Timour Q, Frassati D, Descotes J, Chevalier P, Christé G, Chahine M. Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs. *Front Pharmacol* 2012; 3: 76. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00076>
  30. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(1): 62–9. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000104913.75206.62>
  31. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(2): 401–5. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.008>
  32. Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F. Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(6): 512–8. <https://doi.org/10.1002/pds.1746>
  33. Vieweg WVR, Schneider RK, Wood MA. Torsade de pointes in a patient with complex medical and psychiatric conditions receiving low-dose quetiapine. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112(4): 318–22; author reply 322. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00592.x>
  34. Friedrich M-E, Winkler D, Konstantindis A, Huf W, Engel R, Toto S, et al. Cardiovascular adverse reactions during antipsychotic treatment: results of AMSP, a drug surveillance program between 1993 and 2013. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019 Aug 30. pii: pyz046. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz046>
  35. Dineen S, Withrow K, Voronovitch L, Munshi F, Nawbary MW, Lippmann S. QTc prolongation and high-dose olanzapine. *Psychosomatics* 2003; 44(2): 174–5. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.44.2.174>
  36. Czekalla J, Beasley CM, Dellva MA, Berg PH, Grundy S. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(3): 191–8. <https://doi.org/10.4088/JCP.v62n0310>
  37. Polcwiartek C, Sneider B, Graff C, Taylor D, Meyer J, Kanters JK, et al. The cardiac safety of aripiprazole treatment in patients at high risk for torsade: a systematic review with a meta-analytic approach. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232(18): 3297–308. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4024-9>
  38. Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, Jensen HK, Toft E, Nielsen J, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J* 2014; 35(20): 1306–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu100>
  39. De Berardis D, Serroni N, Campanella D, Olivieri L, Ferri F, Carano A, et al. Update on the adverse effects of clozapine: focus on myocarditis. *Curr Drug Saf* 2012; 7(1): 55–62. <https://doi.org/10.2174/157488612800492681>
  40. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet Lond Engl* 1999; 354(9193): 1841–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)10385-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)10385-4)
  41. Devarajan S, Kutcher SP, Dursun SM. Clozapine and sudden death. *Lancet Lond Engl* 2000; 355(9206): 841; author reply 843. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)00035-0)
  42. Elman I, Goldstein DS, Eisenhofer G, Folio J, Malhotra AK, Adler CM, et al. Mechanism of peripheral noradrenergic stimulation by clozapine. *Neuropsychopharmacol* 1999; 20(1): 29–34. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00047-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00047-5)
  43. Layland JJ, Liew D, Prior DL. Clozapine-induced cardiotoxicity: a clinical update. *Med J Aust* 2009; 190(4): 190–2. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02345.x>
  44. Montastruc G, Favreliere S, Sommet A, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Perault-Pochat M-C, et al. Drugs and dilated cardiomyopathies: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69(3): 287–94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03596.x>
  45. Puttegowda B, Theodore J, Basappa R, Nanjappa MC. Olanzapine induced dilated cardiomyopathy. *Malays J Med Sci* 2016; 23(2): 82–4.
  46. Zhang Y, Liu Y, Su Y, You Y, Ma Y, Yang G, et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 373. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1539-0>
  47. Ulcickas Yood M, Delorenze GN, Quesenberry CP, Oliveria SA, Tsai A-L, Kim E, et al. Association between second-generation antipsychotics and newly diagnosed treated diabetes mellitus: does the effect differ by dose? *BMC Psychiatry* 2011; 11: 197. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-197>
  48. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8(2): 114–26. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>

## V. Rutkauskas

### EFFECTS OF NEUROLEPTICS AND ANTIDEPRESSANTS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: LITERATURE REVIEW

#### Summary

Antidepressants and neuroleptics used to treat mental disorders can cause significant and potentially fatal cardiovascular problems. It is important to evaluate the patient's cardiovascular risk and consider it before choosing and prescribing the most appropriate drug. This review provides literature data on the adverse effects of neuroleptics and antidepressants on the cardiovascular system. The emphasis is put on their effects on arterial blood pressure, electrophysiological changes, and risk of provoking cardiac muscle and coronary artery diseases.

**Keywords:** arrhythmias, blood pressure, antidepressants, neuroleptics.

Gauta:  
2019 10 05

Priimta spaudai:  
2019 11 02