

ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Θεοδωροπούλου Στ.

Ψυχιατρικό Τμήμα ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Η χορήγηση αντιψυχωτικών φαρμάκων σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα και ψυχικές διαταραχές απαιτεί γνώση της φαρμακοκινητικής τους, των ανεπιθύμητων ενεργειών τους από το καρδιαγγειακό σύστημα και των αλληλεπιδράσεων τους με άλλα φάρμακα. Οι παρενέργειες των αντιψυχωτικών φαρμάκων οφείλονται: α) στον αποκλεισμό των α1-αδρενεργικών υποδοχέων, β) στην αντιχολινεργική τους δράση, και γ) στην παράταση της καρδιακής επαναπόλωσης. Αναφέρονται ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, μη ειδικές ΗΚΓγραφικές αλλαγές. Σοβαρές παρενέργειες όπως περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, μυοκαρδιοπάθεια περιγράφονται. Παράταση QTc (QT Bazzet correction) μπορεί να οδηγήσει στην πρόκληση ή έκλυση κοιλιακής ταχυαρρυθμίας (torsade de pointes) και/ή αιφνίδιο θάνατο. Το σπάνιο σύνδρομο Brugada μπορεί να εμφανιστεί σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής νοσηρότητας σχετίζεται με τις μεταβολικές διαταραχές, που προκαλούνται από τα αντιψυχωτικά, κυρίως τα νεότερα. Συνεπώς, η χορήγηση των αντιψυχωτικών φαρμάκων σε αυτόν τον πληθυσμό απαιτεί ιδιαίτερες προφυλάξεις ώστε να επιτυγχάνεται το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.

Λέξεις ευρετηρίου: αντιψυχωτικά, καρδιαγγειακά νοσήματα, παράταση QTc, torsade de pointes, σύνδρομο Brugada.

Όπως τα αντικαταθλιπτικά και οι βενζοδιαζεπίνες, έτσι και τα αντιψυχωτικά φάρμακα μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα και ψυχικές διαταραχές. Ο φόβος, εντούτοις, των κινδύνων του καρδιακού νοσήματος, η ευαλωτότητα των ασθενών αυτών στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών και οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις απαιτούν τη χορήγησή τους με προφυλάξεις έτσι ώστε να επιτυγχάνεται το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα^{1,2}.

Οι καρδιαγγειακές παρενέργειες των αντιψυχωτικών φαρμάκων οφείλονται:

- α) στον αποκλεισμό των α1-αδρενεργικών υποδοχέων Η δράση αυτή αναστέλλει την αγγειοσυσπασση που προκαλεί η νοραδρεναλίνη και συνεπάγεται αγγειοδιαστολή, μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και ελάττωση της αρτηριακής πίεσης,
- β) στην αντιχολινεργική δράση, ορισμένων κυρίως κλασικών αντιψυχωτικών, λόγω της οποίας αυτά ανταγωνίζονται τη μουσκαρινική δράση της ακετυλοχολίνης στις τελικές απολήξεις του παρασυμπαθητικού, και
- γ) στην επίδραση των αντιψυχωτικών φαρμάκων στις διεργασίες της καρδιακής επαναπόλωσης³.

Επιπρόσθετα, κυρίως τα άτυπα ή νεότερα αντιψυχωτικά, αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας διότι προκαλούν μεταβολικές διαταραχές, όπως αύξηση σωματικού βάρους, σακχαρώδη διαβήτη και διαταραχές των λιπιδίων του πλάσματος⁴⁻¹³, παράγοντες οι οποίοι προδιαθέτουν ή επιδεινώνουν καρδιαγγειακά νοσήματα¹⁴.

Τέλος, αλληλεπιδράσεις των αντιψυχωτικών φαρμάκων με άλλα φάρμακα, τα οποία χορηγούνται για την αντιμετώπιση του καρδιαγγειακού νοσήματος ή των επιπλοκών του, μπορεί να συμβαίνουν σε επίπεδο κυτοχρωμάτων ή πρωτεϊνικής δέσμησης.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

1) Ορθοστατική Υπόταση:

Οφείλεται στον αποκλεισμό των α1-αδρενεργικών υποδοχέων. Είναι συνήθης παρενέργεια των χαμηλής ισχύος αντιψυ-

χωτικών, όπως κλωροπρομαζίνη, θειοριδαζίνη και των νεότερων κλοζαπίνης, ρισπεριδόνης, κουετιαπίνης. Συμβαίνει συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών θεραπείας και γρήγορα αναπτύσσεται ανοχή. Η ορθοστατική υπόταση επιδεινώνεται κατά το χρόνο της μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα.

Συμπτώματα της ορθοστατικής υπότασης όπως ζάλη, κεφαλαλγία, αδυναμία, εξάντληση, λιποθυμία σε ορθία θέση μπορούν να δημιουργήσουν σοβαρά προβλήματα, ιδιαίτερα σε ασθενείς που πάσχουν από στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου, λόγω μείωσης της αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων.

Η ορθοστατική υπόταση παρουσιάζεται συχνότερα σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα εξαιτίας και άλλων παραγόντων, οι οποίοι επιδρούν στην αρτηριακή πίεση, όπως η λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων, η άναλος δίαιτα, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές κ.α.

2) Ταχυκαρδία:

Οφείλεται στην αντιχολινεργική δράση, τύπου κινιδίνης, ορισμένων αντιψυχωτικών φαρμάκων. Μπορεί να εκδηλώνεται ως μεμονωμένο σύμπτωμα, χωρίς υπόταση, σε νέους ενήλικες.

3) Μη ειδικές ΗΚΓγραφικές μεταβολές και αρρυθμίες:

Χαρακτηρίζονται ως μη ειδικές διότι η παρουσία τους δεν είναι ενδεικτική μιας ορισμένης υποκείμενης νόσου. Προέρχονται από την επίδραση των αντιψυχωτικών στις διεργασίες καρδιακής επαναπόλωσης³.

Οι αρρυθμογόνες επιδράσεις των κλασικών αντιψυχωτικών περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1963¹⁵.

Η παράταση του QTc διαστήματος (QT διορθωμένο ως προς την καρδιακή συχνότητα, Bazzet correction) είναι από τις πλέον συχνές και περισσότερο επικίνδυνες ΗΚΓγραφικές μεταβολές που προκαλούν τα αντιψυχωτικά φάρμακα. Μπορεί να αποτελεί προγνωστικό δείκτη πρόκλησης ή έκλυσης αρρυθμίας ή αιφνίδιου θανάτου^{16,17}.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Ιδιοσκευασμάτων πρότεινε ως ανώτερο φυσιολογικό QTc το εύρος των 450 ms για ενήλικες

άνδρες και των 470 ms για ενήλικες γυναίκες. Η ίδια Επιτροπή θεωρεί ότι τιμές QTc μεγαλύτερες των 500 ms απαιτούν εξαιρετική προσοχή διότι μπορεί να οδηγήσουν σε πρόκληση ή έκλυση κοιλιακής ταχυαρρυθμίας ή/και αιφνίδιου θανάτου¹⁸. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι η επίδραση ενός φαρμάκου στο QTc διάστημα μπορεί να επιδεινώνεται λόγω αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα ή εξαιτίας άλλων παραγόντων που παρατείνουν το QTc, όπως βραδυκαρδία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, καρδιακές, τροφικές, ενδοκρινικές διαταραχές και διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος^{3,19}. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας πολύμορφης κοιλιακής ταχυαρρυθμίας (torsade de pointes) σε ασθενείς που ελάμβαναν χαμηλή δόση θειοριδαζίνης και παρουσίασαν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, λόγω οξέος διαρροϊκού συνδρόμου²⁰.

Το σύνδρομο Brugada (παροδική ανάσπαση ST, αποκλεισμός δεξιού σκέλους), γενετικής προδιάθεσης, εκδηλώνεται ως δυνητικά θανατηφόρος κοιλιακή ταχυαρρυθμία, όπως οι λοιπές διαυλοπάθειες. Σήμερα είναι αντικείμενο εντατικής μελέτης. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ΗΚΓΓραφικών διαταραχών, χαρακτηριστικών του συνδρόμου, σε υπερδοσολογία ή και σε θεραπευτική δόση με αντιψυχωτικά και αντικαταθλιπτικά φάρμακα²¹.

Σε μια εκτεταμένη αναδρομική μελέτη, 1.487 επιβεβαιωμένων καρδιακών θανάτων, αναφέρεται ότι οι ασθενείς υπό θεραπεία με μέτριες δόσεις κλασικών αντιψυχωτικών είχαν υψηλό, σχετικό και απόλυτο, κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Αν και η μελέτη δεν κατέδειξε αιτιώδη σχέση, τα αποτελέσματά της υποδηλώνουν ότι οι δυνητικά ανεπιθύμητες καρδιακές δράσεις των αντιψυχωτικών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην κλινική πράξη, ιδιαίτερα σε ψυχικά ασθενείς που εμφανίζουν καρδιαγγειακά νοσήματα²².

Η ακριβής σχέση μεταξύ της παράτασης της καρδιακής επαναπόλωσης και του κινδύνου σοβαρής κοιλιακής αρρυθμίας παραμένει αδιευκρίνιστη. Η κλινική μέτρηση της παράτασης του QTc αποτελεί μια εξαιρετικά μεταβλητή παράμετρο η οποία δεν μπορεί να συσχετισθεί άμεσα με τον κίνδυνο αιφ-

νίδιου θανάτου, πιθανόν διότι αυτή οφείλεται σε διαφορετικούς μηχανισμούς³.

Σήμερα, οι πρόοδοι της μοριακής βιολογίας και της κυτταρικής φυσιολογίας μας επιτρέπουν την πληρέστερη μελέτη της ενδεχόμενης εμπλοκής των αντιψυχωτικών φαρμάκων στην πρόκληση ή έκλυση αρρυθμιών.

ΣΥΝΗΘΩΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΜΕΝΑ ΑΝΤΨΥΧΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των αντιψυχωτικών φαρμάκων σ' ότι αφορά την καρδιοτοξικότητά τους. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι καρδιαγγειακές παρενέργειες συνήθως συνταγογραφούμενων αντιψυχωτικών φαρμάκων.

Οι φαινοθειαζίνες μπορεί να προκαλέσουν ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία και ΗΚΓΓραφικές αλλοιώσεις όπως ανωμαλίες του κύματος T, καταστολή του ST διαστήματος, παράταση του QTc και αποκλεισμό δεξιού σκέλους¹⁻³. Η θειοριδαζίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής αρρυθμίας ή σε εκείνους που έχουν κίνδυνο εμφάνισής της^{23,24}. Έχει αναφερθεί παράταση του QTc διαστήματος σε ασθενείς υπό θεραπεία με θειοριδαζίνη σε δόσεις των 10 και 50 mg ημερησίως κατά 9 και 22 ms αντίστοιχα. Ο πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός σχετίζεται με αποκλεισμό του όψιμου επαναπολωτικού ρεύματος ιόντων K⁺ στο μυοκάρδιο, με συνέπεια τη διαταραχή της επαναπόλωσης²⁵. Η λεβομεπρομαζίνη προκαλεί ορθοστατική υπόταση η οποία μερικές φορές είναι σοβαρή και παρατείνεται επί μακρόν. Έχουν αναφερθεί αιφνίδιοι θάνατοι ασθενών με λεβομεπρομαζίνη²⁴.

Η πιμοζιδή (διφαινυλ-βουτυλ-πιπεριδίνη), μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρες καρδιακές αντιδράσεις²⁴.

Από τα νεότερα αντιψυχωτικά, η κλοζαπίνη συμπεριλαμβάνεται σε εκείνα με τον υψηλότερο κίνδυνο πρόκλησης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών ενεργειών. Αναφέρονται, συνήθως, ταχυκαρδία και ορθοστατική υπόταση, κατά την αρχική περίοδο της θεραπείας. Στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης

Πίνακας 1

Καρδιαγγειακές παρενέργειες συνήθως συνταγογραφούμενων αντιψυχωτικών φαρμάκων

ΦΑΡΜΑΚΑ	ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
Κλασικά	
* Φαινοθειαζίνες	Ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση, αλλοιώσεις T, καταστολή ST, παράταση QTc
- θειοριδαζίνη	Ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση, παράταση QTc (και σε χαμηλές δόσεις), σύνδρομο torsade de pointes
- λεβομεπρομαζίνη	Παρατείνόμενη ορθοστατική υπόταση
* Βουτυροφαινόνης	
- αλοπεριδόλη	Παράταση QTc, torsade de pointes (IV υψηλές δόσεις)
* Διφαινυλ-βουτυλ-πιπεριδίνες	
- Πιμοζιδή	Θανατηφόρος καρδιακή αντίδραση
Άτυπα	
* Κλοζαπίνη	Ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση, υπέρταση, περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, καρδιομυοπάθεια, ανάσπαση ST, παράταση QTc
* Ρισπεριδόνη	Ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία
* Κουετιαπίνη	Ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, παράταση QTc
* Ζιπρασιδόνη	Παράταση QTc

αυτών των παρενεργειών συμπεριλαμβάνεται και η ηλικία των ασθενών. Η παράταση του QTc διαστήματος εμφανίζεται επίσης στην αρχική φάση της θεραπείας και σπανίως είναι κακοήθης^{24,26}. Έχουν αναφερθεί απρόβλεπτες και ενίοτε θανατηφόρες καρδιαγγειακές παρενέργειες της κλοζαπίνης όπως αρρυθμίες, υπέρταση, περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, καρδιομυοπάθεια και ακόμα ανύψωση ST όπως επί ισχαιμίας μυοκαρδίου^{27,28}. Ειδικότερα, η θεραπεία με κλοζαπίνη, νέων ενηλίκων με σχιζοφρένεια, σχετίστηκε με δυνητικά θανατηφόρο μυοκαρδίτιδα και καρδιομυοπάθεια²⁹. Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω και των μεταβολικών διαταραχών των σχετιζόμενων με την κλοζαπίνη (σακχαρώδης διαβήτης, αύξηση σωματικού βάρους, διαταραχές λιπιδίων) η χορήγησή της θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα³. Σε περιπτώσεις που υπάρχει απόλυτη ένδειξη θεραπείας με κλοζαπίνη, τότε απαιτείται συστηματική ΗΚΓγραφική και ηλεκτροφυσιολογική παρακολούθηση. Η ρισπεριδόνη προκαλεί ορθοστατική υπόταση, ως παρενέργεια της α1-αδρενεργικής δράσης, και αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Εξασφαλίζεται ασφαλέστερη χορήγηση της με έναρξη της θεραπείας σε χαμηλή δόση και προοδευτική αύξηση μέσα σε μερικές εβδομάδες. Αντίθετα, η ολανζαπίνη σπανίως προκαλεί υπόταση ή παράταση του QTc διαστήματος. Εντούτοις, η ολανζαπίνη

προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους, της γλυκόζης και των λιπιδίων, σημαντικών παραγόντων επιδείνωσης στεφανιαίας νόσου. Τέλος, όσον αφορά στα προσφάτως εισαχθέντα στην κυκλοφορία νεότερα αντιψυχωτικά, κουετιαπίνη, ζιπρασιδόνη και αμισουλπιρίδη, μελέτες δείχνουν ότι η κουετιαπίνη και η ζιπρασιδόνη παρατείνουν το QTc διάστημα³, ενώ σε βραχύχρονες και μακροχρόνιες μελέτες η αμισουλπιρίδη δεν προκαλεί αλλαγές στο ΗΚΓγράφημα²⁴.

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται ο σχετικός βαθμός κινδύνου καρδιαγγειακών παρενεργειών συνήθως συνταγογραφούμενων αντιψυχωτικών φαρμάκων. Σοβαρό κίνδυνο ενέχει η χορήγηση θειοριδαζίνης, πιμοζίδης και κλοζαπίνης. Μέτριος είναι ο κίνδυνος από τη χορήγηση φαινοθειαζινοών, αλοπεριδόλης, ρισπεριδόνης και χαμηλός με τη χρήση ολανζαπίνης, κουετιαπίνης, σουλπιρίδης, αμισουλπιρίδης²⁴.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ο μεταβολισμός των περισσότερων αντιψυχωτικών φαρμάκων είναι πολύπλοκος και γίνεται μέσω ποικίλων μεταβολικών οδών δια των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (Πίνακας 3)^{30,31}. Τα κυτοχρωμικά ισόενζυμα παρουσιάζουν διαφορετικές μοριακές εικόνες, γενετική επίδραση, ειδικότητα υποστρώματος και ευαισθησία στην επαγωγή ή την ανα-

Πίνακας 2

Σχετικός βαθμός κινδύνου πρόκλησης καρδιαγγειακών παρενεργειών συνήθως συνταγογραφημένων αντιψυχωτικών φαρμάκων

Χαμηλός	Μέτριος	Υψηλός
Αμισουλπιρίδη	Αλοπεριδόλη	Θειοριδαζίνη
Ολανζαπίνη	Φαινοθειαζίνες	Πιμοζίδη
Κουετιαπίνη	Ρισπεριδόνη	Κλοζαπίνη
Ρισπεριδόνη		
Σουλπιρίδη		

Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2002

Πίνακας 3

Υποστρώματα, αναστολείς και επαγωγείς σημαντικών ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450

	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A3/4
Υπόστρωμα	Ολανζαπίνη (μερικώς)	Αλοπεριδόλη	Πιμοζίδη
	Πιμοζίδη	Φαινοθειαζίνες	Κλοζαπίνη
	Ζιπρασιδόνη (μερικώς)	Κλοζαπίνη	Ρισπεριδόνη
	Κλοζαπίνη	Ολανζαπίνη	Κουετιαπίνη
	Προπρανολόνη	Ρισπεριδόνη	Ανταγωνιστές Ca
	Θεοφυλίνη	Ανταρρυθμικά τάξης IC (ενκαϊνίδη κ.α),	Αμιωδαρόνη
	Βαρβαρίνη-R	β-αποκλειστές	Κινιδίνη
		Μακρολίδες	
		R-βαρφαρίνη	
		Κυκλοσπορίνη	
Επαγωγείς	Κάπνισμα	Καρβαμαζεπίνη	Βαρβιτουρικά
	Ριφαμπικίνη	Ριφαμπικίνη	Καρβαμαζεπίνη
	Ριτοναβίρη	Ριτοναβίρη	Ριφαμπικίνη
	Ομεπραζόλη		
Αναστολείς	Φλουβοξαμίνη	Αμιωδαρόνη	Αντιμικροβιακά
	Φλουοροκινολόνες	Κινιδίνη	Ερυθρομυκίνη
	Ερυθρομυκίνη	SSRIs (φλουοξετίνη, νορφλουοξετίνη)	Ριτοναβίρη

στολή³⁰. Ορισμένα αντιψυχωτικά φάρμακα (φαινοθειαζίνες, αλοπεριδόλη, κλοζαπίνη, ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη), αποτελούν υπόστρωμα των ιδίων κυτοχρωμικών ισοενζύμων με φάρμακα που χορηγούνται για τη θεραπεία του καρδιαγγειακού νοσήματος, όπως τα αντιαρρυθμικά τάξης IC (προπαφαινόνη), τάξης III (αμιωδαρόνη), τους ανταγωνιστές Ca, τους β-αποκλειστές, τα per os αντιπηκτικά (βαρφαρίνη). Η κινιδίνη όπως και ορισμένοι SSRI's αποτελούν ισχυρούς αναστολείς της λειτουργίας του P4502D6 με συνέπεια το μειωμένο μεταβολισμό και την αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα συγχρηγούμενων φαρμάκων. Αντίθετα, ορισμένα φάρμακα επάγουν τη δραστηριότητα των κυτοχρωμάτων (Πίνακας 3) και όταν συγχρηγούνται με άλλα φάρμακα αυξάνουν το μεταβολισμό τους, ελαττώνουν τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα με επακόλουθο τη μειωμένη αποτελεσματικότητά τους. Έτσι, σε περιπτώσεις προσθήκης ή διακοπής ενός φαρμάκου, το οποίο μεταβάλλει τον ηπατικό μεταβολισμό συγχρηγούμενων φαρμάκων, χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας του φαρμάκου-υπόστρωμα^{32,33}.

Επίσης, είναι γνωστό ότι τα περισσότερα αντιψυχωτικά φάρμακα δεσμεύονται σε υψηλό ποσοστό με πρωτεΐνες του πλάσματος (χαμηλό ποσοστό δέσμευσης αναφέρεται για την αμισουλπριδίδη). Σε θεραπεία με αντιψυχωτικά φάρμακα η παρουσία ουσιών ή φαρμάκων που τα ανταγωνίζονται στις θέσεις δέσμευσης με πρωτεΐνες μπορεί να συνεπάγεται αλλαγές των συγκεντρώσεων του ελεύθερου κλάσματος του αντιψυχωτικού, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας.

Η πλειονότητα των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σπανίως αποτελεί αντένδειξη συγχρηγόνησης αλλά απαιτεί

αυξημένο monitoring, χαμηλότερη δοσολογία, αλλαγή δόσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια ή σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας.

Συμπερασματικά, τα αντιψυχωτικά φάρμακα, κλασικά και νεότερα, μπορεί να χορηγηθούν σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα και ψυχικές διαταραχές, λαμβανομένων υπόψη των κάτωθι προφυλάξεων:

- * Αποφυγή χορήγησης αντιψυχωτικών υψηλού κινδύνου πρόκλησης καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών (θειοριδαζίνη, πιμοζίδη, κλοζαπίνη).
- * Έναρξη θεραπείας με χαμηλή δόση, βραδεία και προοδευτική αύξηση. Χορήγηση σε διηρημένες δόσεις προς αποφυγή υψηλών συγκεντρώσεων πλάσματος.
- * Γνώση του κινδύνου παράτασης του QTc διαστήματος. Παράταση του QTc μεγαλύτερη των 500 ms ενέχει κίνδυνο πρόκλησης ή έκλυσης κοιλιακής ταχυαρρυθμίας (torsade de pointes) και συνδρόμου Brugada σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.
- * Αυξημένος κίνδυνος παράτασης QTc σε περιπτώσεις βραδυκαρδίας, ηλεκτρολυτικών, τροφικών, ενδοκρινικών και διαταραχών του ΚΝΣ και σε θεραπεία με αντιαρρυθμικά φάρμακα.
- * Προσοχή στη συγχρηγόνισή τους με άλλα φάρμακα λόγω κινδύνου αλληλεπιδράσεων σε επίπεδο κυτοχρωμάτων και πρωτεϊνών.
- * Παρακολούθηση βάρους σώματος, γλυκόζης και λιπιδίων πλάσματος, κυρίως, σε θεραπευόμενους με τους νεότερους αντιψυχωτικούς παράγοντες.
- * Συστηματική ΗΚΓγραφική και, σε μερικές περιπτώσεις, ηλεκτροφυσιολογική παρακολούθηση.

ANTIPSYCHOTIC DRUGS AND CARDIOVASCULAR DISEASES (CVD)

Theodoropoulou St.

Psychiatric Department, "Evangelismos" General Hospital, Athens, Greece.

Antipsychotic medications can be administered in patients with CVD and psychiatric disorders. The therapist prescribing medications should be aware of their pharmacokinetics, cardiovascular side effects and drug-interactions. Side effects due to: a) α1-adrenergic blockade, b) anticholinergic effects, and c) prolongation of cardiac repolarization. Postural hypotension, tachycardia, non-specific ECG changes in patients under antipsychotic treatment have been reported. Severe CVD side effects such as pericarditis, myocarditis, cardiomyopathy have also been mentioned in literature. QTc (QT Bazzet correction) prolongation might result to ventricular arrhythmias (torsade de pointes) and/or sudden death. Brugada syndrome is produced in genetically predisposed patients. Patients treated with antipsychotics seem to be at greater risk to develop cardiac morbidity due to metabolic imbalances. Thus, certain precautions must be taken in the treatment of CVD patients with antipsychotic agents. (Hellenic J Gen Hosp Psychiatry 2004; 2(1):9-13.)

Key words: antipsychotic, cardiovascular diseases (CVD), QTc prolongation, torsade de pointes, Brugada syndrome.

Βιβλιογραφία

1. Marder SR. Antipsychotic medications. In: Schatzberg AF, Nemerof CB, eds. Essentials of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatric Publishing; 2001. p.111-24.
2. Stoudemire A, Moran MG. Psychopharmacology in the medically ill patient. In: Schatzberg AF, Nemerof CB, eds. Essentials of Clinical Psychopharmacology. American Psychiatric Publishing; 2001. p.601-35.
3. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ et al. The QT interval. Progress in cardiovascular diseases 2001;43:5 Suppl 1:1-45.
4. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic

- effects: weight gain, diabetes mellitus and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001; 46:273-81.
5. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:337-45.
 6. Ganguli R, Brar JS, Ayrton Z. Weight gain over 4 months in schizophrenic patients: a comparison of olanzapine and risperidone. *Schizophr Res* 2001; 49:261-.
 7. Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 27:15-26.
 8. Henderson DC. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain and lipid abnormalities. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 23:39-44.
 9. Mir S and Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacology* 2001; 16:63-74.
 10. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 23:30-8.
 11. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated in patients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:425-33.
 12. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:1021-6.
 13. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159:561-6.
 14. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A):18B-25B.
 15. Kelly HQ, Fay JE, Lavery FG. Thioridazine hydrochloride (Mellaril): its effect on the electrocardiogram and a report on two fatalities with electrographic abnormalities. *Can Med Assoc J* 1963; 89:546-54.
 16. Reilly JG, Ayis SA, Jones SJ et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355:1048-52.
 17. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002; 180:515-22.
 18. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): points to consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London England. Human Medicines Evaluation Units, 1997.
 19. Tan HL, Hou CJ, Lauer MR et al. Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. *Ann Intern Med* 1995; 122:701-14.
 20. Denvir MA, Sood A, Dow R et al. Thioridazine, diarrhoea and torsades de pointe. *J R Soc Med* 1998; 91:145-7.
 21. Rouleau F, Asfar R, Boulet S et al. Transient ST segment elevation in right precordial leads induced by psychotropic drugs: relationship to the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:61-5.
 22. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. Antipsychotic and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1161-7.
 23. Hartigan-Go K, Berman DN, Nyberg G et al. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:543-53.
 24. Bazire S. Problem areas: cardiovascular disease. In: Bazire S. *Psychotropic Drug Directory*. UK: Bath Press; 2002. p. 179-80.
 25. Drolet B, Vincent F, Rail J et al. Thioridazine lengthens repolarization of cardiac ventricular myocytes by blocking the delayed rectifier potassium current. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288:1261-8.
 26. Kang UG, Kwon JS, Ahn YM et al. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:441-6.
 27. Bandelow B, Degner D, Kreusch U et al. Myocarditis under therapy with clozapine. *Schizophr Res* 1995; 17:293-4.
 28. Leo RJ, Kreeger JL, Kim KY. Cardiomyopathy associated with clozapine. *Ann Pharmacother* 1996; 30:603-5.
 29. Killian JG, Kerr K, Lawrence C et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354:1841-5.
 30. Ketter TA, Flockhart DA, Post RM et al. The emerging role of cytochrome P4503A in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15:387-98.
 31. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 Suppl 11:12-25.
 32. Θεοδωροπούλου Σ. Κλινική σημασία της φαρμακοκινητικής/ φαρμακοδυναμικής στην Ψυχιατρική. *Νοσοκομειακά Χρονικά* 2000, 62 Συμπλ:59-60.
 33. Bazire S. Drug interactions. In: Bazire S. *Psychotropic Drug Directory*. UK: Bath Press; 2002. p.298-301.

Αθήνα

Στ. Θεοδωροπούλου
Υψηλάντου 45-47
106 76 Αθήνα