

PROARYTMICKÉ ÚČINKY PSYCHOFARMAK

MUDr. Tomáš Novotný, prof. MUDr. Bořivoj Semrád, CSc.

Interní kardiologická klinika FN Brno-Bohunice

Psychofarmaka jsou léky s významným celospolečenským dopadem. Mezi vedlejší účinky jejich léčby však patří i náhlá úmrtí. Tento přehledný článek shrnuje nejnovější poznatky o tomto jevu – jeho výskytu, možných mechanismech, uvádí preparáty, u nichž byl popsán. Upozorňuje na nejvýznamnější rizikové faktory a na závěr nabízí možnosti prevence této fatální komplikace u, v dobré víře, léčených pacientů.

Psychofarmaka představují heterogenní skupinu léčiv působících převážně na dopaminergní a serotoninergní receptory v centrálním nervovém systému (CNS). Jejich zavedení v 50. letech znamenalo revoluci v léčbě psychiatrických chorob. V roce 1955 v USA 2/3 pacientů schizofreniků trávilo značnou část svého života v psychiatrických léčebnách, zatímco koncem 80. let vyžadovalo ústavní léčbu sotva 5 %. Jedná se tedy obecně o účinné preparáty.

Prostý výčet vedlejších účinků psychofarmak je bohatý. V první řadě se jedná o dobře známé účinky na CNS (extrapyramidový syndrom, sedace atd.). V poslední dekádě byla proto zavedena do terapie řada nových preparátů označovaných jako atypická antipsychotika, u nichž je výskyt neurologických vedlejších účinků minimální.

Běžné jsou i vedlejší účinky kardiovaskulární. Kromě relativně časté, ale méně závažné posturální hypotenze a tachykardie, je do souvislosti s léčbou psychofarmaky dáván i výskyt náhlých úmrtí. Tento jev není nijak nový a poprvé byl popsán počátkem 60. let. Zvýšené riziko náhlého úmrtí mají jedinci, u kterých po nasazení preparátu dojde k prodloužení QT intervalu EKG křivky. Trvání QT intervalu (korigovaného k tepové frekvenci – QT_c) na povrchovém EKG odpovídá trvání repolarizace komorových kardiomyocytů, prodloužení repolarizace pak usnadňuje vznik polymorfni komorové tachykardie typu „torsade de pointes“ (TdP), která vede k oběhové zástavě, synkopě a event. i smrti.

Výše popsané příznaky charakterizují také onemocnění zvané kongenitální syndrom dlouhého QT intervalu (LQTS). Dnes je již známo, že jeho příčinou jsou mutace genů kódujících jednotlivé podjednotky iontových membránových kanálů. Tyto kanály hrají důležitou roli v tvorbě a trvání akčního potenciálu kardiomyocytů. V důsledku jejich postižení pak dochází k rozvoji klinického obrazu LQTS. Analogicky je zevními faktory vyvolaná forma označována jako získaný LQTS.

Seznam léků, u kterých bylo dokumentováno prodloužení QT intervalu a event. i výskyt TdP, je dnes již velmi dlouhý a každý rok musí být doplňován o další preparáty, u nichž jsou tyto nežádoucí projevy nově prokázány. Patří sem antiarytmika, antibiotika, chemoterapeutika a antimykotika (např. erytromycin, clarithromycin, cotrimoxazol, ketoconazol), antihistaminika (astemizol a terfenadin již byly staženy z trhu), prokinetikum trávicího traktu cisaprid (od března 2000 v USA režim omezeného přístupu). V současné době dostupná data uvádějí následující psychofarmaka, u nichž bylo pozorováno prodloužování QT inter-

valu nebo i TdP: amitryptilin, clomipramin, cloral hydrat, clozapin, chlorpromazin, citalopram, desipramin, doxepin, droperidol, fluphenazin, haloperidol, imipramin, lithium, maprotilin, mesoridazin, nortryptilin, pericyclin, pimozid, prochlorperazin, quietapin, risperidon, sertindol (stažen z trhu), sultoprid, thioridazin, timiperon, trifluoperazon, zimeldin, ziprasidon. Tento výčet si v žádném případě nečiní nárok na úplnost, jak již bylo řečeno výše, neustále do něj přibývají nové položky. Proto byly zřízeny různé webové stránky věnované tomuto tématu, kde by měly být k dispozici nejnovější údaje. Z tzv. atypických antipsychotik bylo dosud pozorováno klinicky jen nevýznamné prodloužování QT intervalu u olanzapinu, byť i ten vede k prodloužení repolarizace myokardu u zvířecích modelů, jejichž korelace s „živým člověkem“ je ale často obtížná.

Jak vyplynulo z výzkumu kongenitálního LQTS, prodloužení QT intervalu může být způsobeno postižením sodíkových i draslíkových kanálů. Studiemi in vitro bylo prokázáno, že řada z výše uvedených preparátů je účinným blokátorem repolarizačního draslíkového proudu I_{Kr} kódovaného genem HERG, jehož mutace jsou podkladem jednoho z typů kongenitálního LQTS. Teoreticky jeho blokáda zpomalí repolarizaci, což se odrazí v prodloužení QT intervalu – vysvětlení ale takto jednoduché nebude. U většiny pacientů užívajících příslušné preparáty k prodloužení QT intervalu vůbec nedojde a jen u zlomku jedinců s prodlouženým QT intervalem se vyskytne TdP. Mechanismus je zřejmě velmi komplexní, jedním z možných vysvětlení je přítomnost dosud latentních mutací genů kódujících podjednotky iontových kanálů, které se projeví až v zátěžové situaci, tedy po nasazení preparátu blokujícího některý z iontových proudů. Takové mutace však byly nalezeny jen u malého počtu jedinců se získaným LQTS. Velký význam se přisuzuje vnějším i vnitřním vlivům, které tak představují rizikové faktory.

Ženy mají obecně delší QT interval, proto je **ženské pohlaví** považováno za rizikový faktor. Rovněž osoby **vyššího věku** mají zvýšené riziko patologického prodloužení QT intervalu. Někteří jedinci jsou navíc tzv. „**pomalí metabolizátoři**“ a mohou se u nich vykynout 5–10× vyšší a tedy již toxické hladiny léků.

Extrémně závažné jsou **lékové interakce**. Celá řada léků je totiž odbourávána prostřednictvím téhož enzymu – cytochromu P450, jiné preparáty vedou k jeho inhibici, tím je ovlivněno i vstřebávání z trávicího traktu. Navíc různé skupiny léčiv mohou vykazovat podobný farmakologický účinek – blokádu draslíkových kanálů. Jejich efekt

se pak počítá. Především jsou to preparáty, u nichž bylo pozorováno prodlužování QT intervalu.

Hypokalémie prodlužuje trvání repolarizace negativním ovlivněním vodivosti draslíkových repolarizačních kanálů. Příčinou hypokalémie mohou být hormonální poruchy, průjemová onemocnění nebo vedlejší účinky některých léků (nejčastěji diuretika u kardiaků a hypertoniků). Za hypokalémii ve vztahu k LQTS (kongenitálnímu i získanému) jsou považovány již hodnoty pod 4 mmol/l. Podobně se projevuje i **hypomagnezémie**. **Onemocnění srdce**, především srdeční selhávání, rovněž i hypertrofie myokardu a samozřejmě kongenitální LQTS (jehož výskyt ale není vysoký – cca 1:10 000).

Výskyt proarytmických účinků při léčbě psychofarmaky dosud nebyl dostatečně kvantifikován, rozsáhlejší epidemiologické průzkumy nejsou k dispozici. Byť prodloužení QT intervalu se může vyskytnout snad až u 8 % léčených, výskyt synkop či náhlých úmrtí je výrazně nižší, zpravidla se jedná o jednotlivé hlášené případy ve vztahu ke konkrétnímu preparátu. Přímý vztah ale není vždy možno s jistotou prokázat.

Možnosti prevence

Každá smrt vzniklá v souvislosti s podáním léčebného preparátu je extrémně závažná. Teoreticky nejbezpečnějším řešením je stažení suspektního preparátu z trhu. Pokud však vezmeme v úvahu výskyt opravdu fatálních případů na jedné straně a úspěšnost léčby daným lékem (výše již bylo zmíněno dramatické snížení nutnosti ústavní léčby psychiatrických pacientů), je racionalita takového řešení jistě otázná, zvláště není-li k dispozici alternativní preparát. Navíc ne vždy je vztah léčivo – vedlejší účinek jednoznačný.

Polékovému prodlužování QT intervalu je v poslední době věnována pozornost regulačních a kontrolních úřadů, na kardiologických a především arytmologických sjezdech probíhají sekce věnované tomuto tématu. Fenoménu prodlužování QT intervalu by měla být věnována pozornost v preklinické i klinické fázi testování léků. Praktické uplatnění těchto metod prodlouží dobu schvalování nových léčiv a odrazí se i v jejich ceně. I přes pečlivé testování však nebude nikdy zcela vyloučeno riziko, že se proarytmický účinek projeví teprve tehdy, až začne být lék masově používán.

Literatura

1. Abbott, GW., Sesti, F., Splawski, I., et al. (1999) MIRP1 forms I_{Kr} potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 97: 175–187.
2. Appleby, L., Thomas, S., Ferrier, A., et al. (2000) Sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry*, 176: 405–406.
3. Beasley, CM., Tollefson, GD., Tran, PV. (1997): Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 58 (suppl 10): 13–17.
4. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). (1997) Points to consider: The assessment of the potential for QT interval prolongation by non cardiovascular medicinal products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, December.
5. Cutler, NR., Sramek, J. (2000): Atypical antipsychotics and QT prolongation: A class effect. *Curr Opin CPNS Invest Drugs* 2: 52–57.
6. Daniel, DG., Zimbroff, DL., Potkin, SG., Reeves, KR., Harrigan, EP., Lakshminarayanan, M. (1999): Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. *Neuropsychopharmacology* 1999, 20: 491–505.

Jako účinná prevence se tedy zatím jeví především opatrný přístup a riziková stratifikace při nasazování preparátů s možným proarytmickým účinkem.

1. V první řadě je nezbytné podrobně prostudovat informace o léčivu poskytované výrobcem. Tento jednoduchý krok není bohužel samozřejmostí.
2. Podrobnou a cílenou anamnézou identifikovat rizikové jedince – vždy je nutno tázat se na výskyt náhlých úmrtí v rodině, osobní anamnézu cílit na výskyt palpitací, synkop a presynkop a to především u mladých jedinců. Důležitá je přítomnost srdečních onemocnění. Riziko je vyšší u žen a u osob staršího věku.
3. Farmakologickou anamnézou zhodnotit riziko interakcí, především se zaměřit na vyloučení kombinace s jiným preparátem prodlužujícím QT interval nebo ovlivňujícím rychlost metabolizace preparátu.
4. Posoudit možnost výskytu elektrolytových dysbalancí – nezapomínat na vliv diuretik, která jsou široce využívána v léčbě hypertenze a srdečního selhávání (hypertenze trpí v naší zemi cca 1 milion osob).
5. Velmi účinná (i když rovněž ne stoprocentní) je monitorace QT intervalu po nasazení preparátu. Prodloužení korigovaného QT nad 440 ms u mužů a nad 460 ms u žen je nutno považovat za patologické. Tito jedinci by měli být kardiologicky vyšetřeni.
6. I v případě, že kritéria 1–5 jsou negativní, je třeba se léčených pacientů při následných kontrolách tázat na případný výskyt varujících příznaků, tedy především synkopy a presynkopy. Proarytmické účinky se totiž mohou projevit až s odstupem a i u pacientů s kongenitálním LQTS s prokázanou mutací může být intermitentně přítomen zcela normální QT interval.

Závěr

Fenomén prodlužování QT intervalu a zvýšení rizika maligních komorových arytmií při léčbě nekardiologickými preparáty nabývá na důležitosti, neboť znamená možné ohrožení života v dobré víře léčených pacientů. V lékařské populaci je třeba zvyšovat povědomí o tomto jevu, ve vývoji nových preparátů uplatňovat kontrolní mechanismy. Ke konečnému zhodnocení celé problematiky pak je nutný další výzkum na všech úrovních, tedy od buněčné membrány až po populaci.

7. Chouinard, G., Jones, B., Remington, G., et al. (1993): A Canadian multi-center placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 13: 25–40.
8. Drici, MD., Burklow, TR., Haridas, V., Glazer, RI., Woolsey, RL. (1996): Sex hormones prolong QT interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation* 94: 1471–1474.
9. Drici, MD., Wang, WX., Liu, XK., Woolsey, RL., Flockhart, DA. (1998) Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 18: 477–481.
10. Drolet, B., Khalifa, M., Daleau, P., Hamelin, BA., Turgeon, J. (1998): Block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current by the prokinetic agent cisapride underlies drug related lengthening of the QT interval. *Circulation* 97: 204–210.
11. Gajwani, P., Pozuelo, L., Tesar, GE. (2000): QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. *Psychosomatics* 41: 63–65.

12. Haverkamp, W., Breithardt, G., Camm, A.J., et al. (2000): The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 47: 219–233.
13. Jervell, A., Lange-Nielsen, F. (1957): Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of QT interval and sudden death. *Am Heart J* 54: 59–68.
14. Keating, M., Atkinson, D., Dunn, C., et al. (1991) Linkage of cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 252: 704–706.
15. Kelly, H.G., Kay, J.E., Laverty, S.G. (1963): Thioridazine HCL (Mellaril): its effect on the electrocardiogram and report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Can Med Assoc J* 89: 546–553.
16. Mehtonen, O.P., Aranko, K., Malkonen, L., et al. (1991): A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 84: 58–64.
17. Pokorny, R., Finkel, M.J., Robinson, W.T. (1994) Normal volunteers should not be used for bioavailability or bioequivalence studies of clozapine. *Pharm Res* 11: 1221.
18. Rampe, D., Murawsky, M.K., Grau, J., et al. (1998) The antipsychotic agent sertindole is a high affinity antagonist of the human cardiac potassium channel HERG. *J Pharmacol Exp Ther* 286: 788–793.
19. Reilly, J.G., Ayis, S.A., Ferrier, I.N., Jones, S.J., Thomas, S.H.L. (2000): QT_c interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 355: 1048–1052.
20. Romano, C., Gemme, G., Pongiglione, R. (1963) Aritmie rare dell'eta pediatrica. *Clin Pediatr (Bologna)* 45: 656–683.
21. Suessbrich, H., Schoherr, R., Heinemann, S.H., et al. (1997): The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidole on HERG potassium channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol* 120: 968–974.
22. Šišáková, M., Vlašínová, J., Vojtišková, M. (2001) Kolísání klidových hodnot QT intervalu u pacientů s mutací KCNQ1 genu. *Kardiolog Rev* 3: 8–10.
23. US Food and Drug Administration. Memorandum: July 19, 2000 Meeting of the Psychopharmacological Drugs Advisory Committee. June 20, 2000.

NOVÉ KNIHY

Panická porucha

Peter Kukumberg, Igor Ulč a kol.

ISBN: 80-85912-14-7, 1. vyd., 219 stran, 110×190 brož., cena 195 Kč

Monografie Panická porucha se zabývá etiopatogenezí, neurofyzologií a klinickou diagnostikou choroby, podrobně se věnuje diferenciální diagnostice, a to jak z neurologického a psychiatrického hlediska, tak i z hlediska nepsychiatrického. Kapitoly pojednávající o terapii a psychoterapii jsou doplněny kazuistikami a nechybí ani zhodnocení poruchy z hlediska farmakoekonomického. Je připomenut též sociální význam nemoci.

Kniha je určena psychiatrům, neurologům, psychologům, internistům a zejména praktickým lékařům, kteří jako první přicházejí do styku s pacienty postiženými touto nemocí. Je vhodná též pro studující medicíny a pro střední zdravotní pracovníky.

Objednávky: Maxdorf, tel. 02/4447 1037, e-mail: info@maxdorf.cz