

Внезапная сердечная смерть и антипсихотические препараты (обзор иностранной литературы)

Волков В. П.

Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М. П. Литвинова. Тверь, Россия

В статье обобщены результаты исследований, опубликованных в зарубежной литературе, касающиеся внезапной сердечной смерти (ВСС), наступившей у психически больных при нейролептической терапии. Даны современные определения ВСС, приведены эпидемиологические данные, освещены вопросы патогенеза смертельных аритмий, обусловленных побочным кардиотоксическим эффектом антипсихотиков. Значительное внимание уделено изменениям электрокардиограммы, в част-

ности, интервала QT, вызванным нейролептическими препаратами, а также факторам риска развития ВСС и принципам ее профилактики.

Ключевые слова: нейролептики, кардиотоксичность, интервал QT, внезапная сердечная смерть.

Поступила 14/04-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 79-82

Sudden cardiac death and antipsychotic medications: literature review

Volkov V. P.

M. P. Litvinov Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 1. Tver, Russia

The review summarises the evidence from international publications on sudden cardiac death (SCD) in psychiatric patients receiving neuroleptics. Modern SCD definitions are presented, together with the relevant epidemiological data. The pathogenesis of fatal cardiac arrhythmias, caused by cardiotoxic effects of antipsychotic medications, is discussed. Electrocardiographic changes, in particular QT interval

changes, as well as risk factors of SCD and main principles of its prevention, are described in detail.

Key words: neuroleptics, cardiotoxicity, QT interval, sudden cardiac death.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 79-82

Внезапная смерть (ВС) — это быстро наступившая, неожиданная для окружающих ненасильственная смерть на фоне кажущегося здоровья от фатального медицинского фактора [1]. В настоящее время к ней относят случаи смерти в присутствии свидетелей, наступающей мгновенно или в пределах 1 ч от появления первых острых симптомов [1, 2-5]. При этом отсутствуют убедительные данные, в т.ч. — патологоанатомические, позволяющие поставить другой диагноз [1, 6-8].

Если очевидцев нет, полагают, что описание случая ВС может быть адекватным при стабильном соматическом состоянии индивида в течение 24 ч, предшествующих смерти, без клинических данных о ее причине [1, 4, 7, 8].

ВС — одна из преобладающих причин смерти в развитых странах [3, 4, 8]. В США от ВС ежегодно погибают 0,1-0,2% взрослого населения [3], что в абсолютных цифрах составляет, по разным источникам, от 250 тыс. до 500 тыс. случаев [1, 3]. Во всем мире за год скоропостижно умирают >7 млн. человек [3]. При ВС чаще всего встречаются случаи внезапной сердечной смерти (ВСС), т.е. смерти от остановки сердца [1, 3].

В психиатрических стационарах ВСС составляет 5-7% внутригоспитальной летальности [9], что значительно выше, чем в популяции в целом [10-12]. Серьезным фактором риска (ФР) избыточной смертности у психически больных считается прием антипсихотических лекарственных средств [1, 11, 14-18].

С начала 60-х годов было опубликовано много сообщений о ВСС психически больных, лечившихся

нейролептиками [2, 11, 19-21]. Наиболее приемлемое объяснение этому факту — кардиотоксичность антипсихотиков, особенно при назначении высоких доз [2, 14].

Сообщения об отдельных клинических случаях являются полезными, указывая на потенциальную проблему, однако оценка степени риска требует проведения крупных экспериментальных или фармако-эпидемиологических исследований [1]. Подобные работы проводились в разные годы в странах Европы и в США [4, 15, 21, 23]. При этом четко выявлено существенное повышение риска ВСС у лиц, получавших типичные антипсихотики.

К настоящему времени имеется много публикаций, подтверждающих тот факт, что среди лиц, лечившихся нейролептиками по поводу психических заболеваний, частота ВСС значительно выше, чем у пациентов, не принимавших антипсихотических препаратов [12, 16, 18, 21, 22, 24]. Однако наиболее сенсационными стали результаты многолетнего исследования Ray WA, опубликованные в 2009г [23]. Изучение большого контингента больных, принимавших типичные и атипичные нейролептики, в сравнении с контролем показало, что при антипсихотической терапии наблюдается существенное (в ~2 раза) и дозозависимое повышение риска ВСС. При этом по своим кардиотоксическим побочным эффектам (ПЭ) атипичные нейролептики, в лучшем случае, не безопаснее, чем типичные.

Последний вывод оказался полной неожиданностью [26], поскольку атипичные нейролептики считались более

безопасной лечебной альтернативой [22, 24, 26, 27] и стали быстро заменять препараты первого поколения в клинической практике [5, 23].

Основным, наиболее частым механизмом ВСС, в т.ч. связанной с приемом антипсихотиков, является развитие тяжелых нарушений желудочкового ритма (НЖР) [3-5, 28, 29, 31, 32], обусловленных электрической нестабильностью миокарда [14, 33].

Истинное распространение начальных аритмий неизвестно, поскольку обычно проходит несколько минут между коллапсом и оценкой ритма [1]. По данным [29], записи, полученные во время эпизодов ВСС, демонстрировали желудочковые аритмии в ~85% случаев. Наиболее часто (80%) регистрируются тахикардии — желудочковые тахикардии (ЖТ), трансформирующиеся в фибрилляцию желудочков (ФЖ) [3, 7, 19, 30].

Одним из наиболее опасных видов НЖР является так называемая полиморфная ЖТ или «пируэт-тахикардия» («torsade de pointes» — TdP), которая часто имеет преходящий характер, но ~1/3 случаев приводит к ФЖ, а у одного из 10 пациентов вызывает ВС [4, 7, 30, 34, 35]. TdP и ее предиктор — удлинённый интервал QT на ЭКГ [5, 10, 17, 26, 3, 36] — являются показателями электрической нестабильности миокарда [33].

TdP в основном непредсказуема [10, 28], но все же определенные ФР можно установить. Среди них: преклонный возраст; женский пол; брадикардия; врожденный синдром удлинённого интервала QT (СУИ QT); электролитные нарушения (особенно у больных с нарушениями питания); патология сердца: главным образом гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), малая фракция выброса (ФВ), ишемия миокарда; существенные отклонения от нормы зубца T; неблагоприятные взаимодействия антипсихотиков с другими лекарствами, прямо или косвенно влияющих на величину интервала QT, а также приводящих к брадикардии или нарушающих чувствительность миокарда к катехоламинам; различные мутации генов, кодирующих ионные каналы кардиомиоцитов (КМЦ); стресс, эмоциональные и физические перегрузки, внезапный шок [10, 13, 19, 24, 28, 37-40].

Почти все наблюдавшиеся пациенты имели хотя бы 1 ФР, а у 73% из них было ≥2 таких ФР [38]. Подобную картину наблюдали также в других исследованиях [39]. Большинство случаев лекарственно индуцированной TdP было при назначении ≥2 препаратов и гораздо меньше при монотерапии [11, 26].

При нейролептическом лечении изменения ЭКГ наблюдаются у ~25% пациентов, преимущественно у лиц с предсуществующей патологией сердца [6].

В связи с антипсихотическими препаратами из показателей ЭКГ более или менее углубленно изучалось только удлинение интервала QT [1]. Все лекарственные средства центрального действия удлиняют интервал QT, зачастую клинически значимо, и именно поэтому проблема лекарственно индуцированного СУИ QT в психиатрии стоит наиболее остро [41]. Как показали многочисленные исследования, прием антипсихотических препаратов приводит у части пациентов к заметному удлинению интервала QT [3, 13, 17, 20, 36, 42, 43], особенно у пожилых лиц [44], как правило, дозозависимому [5, 24, 43].

На ЭКГ интервал QT включает периоды деполяризации и реполяризации [19, 28, 45]. Так как его величина обратно пропорциональна частоте сердечных сокращений (ЧСС) [45], интервал QT обычно корректируется

с учетом последнего. В результате получается скорректированный по ЧСС интервал QT (QTc) [34]. Для расчета наиболее часто используется формула Bazett Н. С.: $QTc = QT / \sqrt{RR}$ [28, 36].

Интервал QTc обычно составляет ~400 мс; величины <440 мс считаются нормальными, а значения QTc >450 мс мужчин или 460 мс у женщин свидетельствуют об его удлинении [10, 19, 28, 34].

Общепринято, что предельное значение 500 мс указывает на существенно повышенный риск развития таких аритмий, как TdP [5, 10, 34]. Другими словами, интервал QTc является суррогатным маркером риска аритмий, в т.ч. ятрогенных (так называемых проаритмий) [4, 5, 14, 19, 32, 36]. Прогрессирующее удлинение интервала QT на повторных ЭКГ служит предупреждающим сигналом [46], а удлинение интервала QTc на ≥60 мс по сравнению с исходной величиной (до начала приема лекарственных средств) должно вызывать настороженность [19]. Однако также существует мнение о низкой прогностической специфичности увеличения QTc для прогноза возможности развития TdP [26, 27, 31, 45].

Однако считается, чем больше интервал QTc, тем выше риск возникновения TdP либо других серьезных аритмий [1]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) удлинение QTc повышало относительный риск ВСС в 2-4 раза [35].

Важно четко представлять себе, что удлинение интервала QT — это всего лишь предупреждение о возможности развития TdP и ВСС, а не риск как таковой [5, 10, 31, 45]. Это значит, что удлинение интервала QT не есть безвариантный предвестник TdP [4, 5, 25, 31]. Последняя встречается значительно реже, чем СУИ QT [2, 5, 10]. По мнению некоторых авторов [5, 47], не существует прямых доказательств того, что наличие лекарственно индуцированного удлинения интервала QT непосредственно ассоциируется с увеличением риска TdP и ВСС.

Напротив, в серии многочисленных публикаций доказывалась связь между назначением антипсихотиков и триадой: СУИ QT- TdP- ВСС [1, 10, 11, 23, 25, 32].

По-видимому, правы те исследователи, которые полагают, что вероятность перехода эффекта удлинения интервала QT в аритмию мультифакторна, т.е. для появления аритмии нужна комбинация ряда условий [1, 40]. Проаритмическая реакция на воздействие антипсихотиков наблюдается только у особо чувствительных (предрасположенных) пациентов [2, 32, 40]. Эта предрасположенность может быть обусловлена генетическими повреждениями функции ионных каналов КМЦ [4, 48] или нарушениями печеночных механизмов метаболизма лекарств [3, 24, 34, 40, 49].

Полученные данные свидетельствуют о том, что 5—10% лиц, у которых лекарственные препараты вызывают TdP, имеют скрытые мутации в одном из генов, ответственных за врожденный СУИ QT [4, 5, 10, 48, 50].

Нейролептики способны блокировать быстрые калиевые HERG-каналы (Ikr), натриевые каналы и кальциевые каналы L-типа, вызывая функциональную недостаточность всех ионных каналов сердца [51]. Однако в отклонениях интервала QT, вызываемых лекарственными препаратами, прежде всего задействованы каналы быстрого калиевого тока (IKr) [3, 10, 13, 25, 30], кодируемые геном HERG [4, 5, 25, 50]. Многие антипсихотики блокируют Ikr, в т.ч. и на генетическом

уровне [4, 13, 25, 32, 50], и замедляют реполяризацию [2, 5, 19, 23, 24, 50], что приводит к удлинению сегмента S–T и зубца T, а, следовательно, интервала QTc [19, 25, 42, 43, 52]. Причем склонность вызывать СУИ QT и проаритмии у различных нейролептических средств разная [2, 5, 19, 42].

В последнее время появились разнообразные методические рекомендации по контролю соматического здоровья лиц, которым назначены антипсихотические препараты [40, 53, 54]. Прежде всего, необходимо тщательно контролировать кумулятивную дозу всех получаемых пациентом антипсихотических препаратов, включая те, которые вводятся в случае необходимости, пересчитывая ее в хлорпромазиновый или в галоперидоловый эквивалент [28].

Результаты мониторинга состояния сердца следует оценивать в контексте общего состояния здоровья, в особенности возможных нарушений обмена [12, 18, 24, 28, 36]. Больные, у которых уже диагностировано заболевание сердца или выявляются ФР его возникновения, нуждаются в усиленном контроле их соматического состояния [14, 24, 27, 28].

Перед назначением антипсихотических препаратов следует снять ЭКГ [5, 26, 28, 40, 52] и регулярно повторять ЭКГ-исследование по ходу лечения [18, 26, 36, 37, 55]. Параллельно необходимо контролировать содержание электролитов в сыворотке крови [14, 18, 24, 40].

Обеспечение безопасности сердца должно стать неотъемлемой частью клинической работы [28]. Необходим системный подход с разделением пациентов на группы по длительности интервала QT [40].

Выбор антипсихотиков для каждого пациента должен быть строго индивидуальным [2, 13, 20, 34, 36, 40], исходя из соотношения пользы препарата для больного и опасности его ПЭ [10, 17–19, 24, 55].

Существуют рекомендации избегать высоких доз нейролептиков и проводить лечение в режиме монотерапии, исключая возможные неблагоприятные метаболические взаимодействия препаратов [11, 26, 36].

Осведомленность врачей о риске серьезных осложнений со стороны сердца при нейролептической терапии поможет удерживать количество случаев ВСС, вызванной антипсихотическими препаратами, на минимальном уровне [28, 38].

Литература

1. Abdelmawla N, Mitchell AJ. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms. *Adv Psychiatr Treat* 2006; 12: 35–44.
2. Royal College of Psychiatrists. The Association between Anti-psychotic Drugs and Sudden Death. Council Report CR 57. London 1997.
3. Sovari AA, Kocheril AG, Baas AS. Sudden Cardiac Death. 2011. *emedicine. medscape.com/article/151907-overview*.
4. Straus SMJM, Sturkenboom MCJM, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005; 26: 2007–12.
5. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic Drugs, Cardiac Arrhythmia, and Sudden Death. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 58–77.
6. Michaud K, Letsta MM, Fellmann F, Mangin P. Molecular autopsy of sudden cardiac death: from postmortem to clinical approach. *Med Suisse* 2008; 4(164): 1590–3.
7. Myerberg RJ. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. *A Text Book of Cardiovascular Medicine*. New York: WB Saunders 1997. 742–79.
8. Priori SG, Alliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374–450.
9. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 515–22.
10. Glassman AH, Bigger JT, Jr. Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc Interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774–82.
11. Herxheimer A, Heali D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs: High doses and combinations of certain drug are best avoided. *BMJ* 2002; 325: 1253–4.
12. Koponen H, Alaraisanen A, Saari K, et al. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nord J Psychiatry* 2008; 62(5): 342–5.
13. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 2010; 5(1): 97–104.
14. Frassati D, Tabib A, Lachaux B, et al. Hidden Cardiac Lesions and Psychotropic Drugs as a Possible Cause of Sudden Death in Psychiatric Patients: A Report of 14 Cases and Review of the Literature. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 100–5.
15. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002; 325: 1070.
16. Jolly K, Gammage MD, Cheng KK, et al. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(5): 743–51.
17. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(Suppl 1): 3–14.
18. Narang P, El-Rafai M, Parlappalli R, et al. Antipsychotic drugs: sudden cardiac death among elderly patients. *Psychiatry (Edmont)* 2010; 7(10): 25–9.
19. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs* 2002; 62: 1649–71.
20. Olsen KM. Pharmacologic agents associated with QT interval prolongation. *J Fam Pract* 2005; Suppl: 8–14.
21. Straus SMJM, Bleumink GS, Dieleman JP, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Int Med* 2004; 164: 1293–7.
22. Coffey S, McNicholl IR. Antipsychotics and Sudden Cardiac Death. *HIV Med Q Res Brief* 2009.
23. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *N Engl J Med* 2009; 360: 225–35.
24. Royal College of Psychiatrists. Consensus statement on high-dose antipsychotic medication. Council Report CR 138. London 2006.
25. Van Noord C, Sturkenboom MC, Straus SV, et al. Non-cardiovascular drugs that inhibit HERG-encoded potassium channels and risk of sudden cardiac death. *Heart* 2011; 97(3): 215–20.
26. Lieberman JA, Merrill D, Parameswaran S. APA Guidance on the Use of Antipsychotic Drugs and Cardiac Sudden Death. http://www.omh.state.ny.us/omhweb/advisories/adult_antipsychotic_use_attachment.html
27. Glassman AH. Schizophrenia, antipsychotic drugs, and cardiovascular disease. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 6: 5–10.
28. Abdelmawla N, Mitchell AJ. Sudden cardiac death and antipsychotic drugs. Part 2: Monitoring and prevention. *Adv Psychiatr Treat* 2006; 12: 100–9.
29. Engdahl J, Holmberg M, Karlson BW, et al. The epidemiology of out-of-hospital “sudden” cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 52: 235–45.
30. Killeen MJ. Antipsychotic-induced sudden cardiac death: examination of an atypical reaction. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8(3): 249–52.
31. Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc Res* 2003; 58: 32–45.

32. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 2004; 350: 1013-22.
33. Podrid PhJ, Kowey PR. Handbook of cardiac arrhythmia. Baltimore: Williams a. Wilkins 1996; 459.
34. Meyer FP, Geller JC. QT-Interval-Verlängerung durch Pharmaka. Kardiotoxizität von Arzneimitteln. Monatsschr Kinderheilkd 2004 – <http://medafarm.ru>.
35. Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, et al. Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population. A review and qualitative overview of the prospective cohort studies. Arch Int Med 2004; 164: 943-8.
36. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. Acta Psychiatr Scand 2003; 107: 85-95.
37. Frimas V, Roberge C, Perroux D, Dauvillier JM. Cardiological monitoring of antipsychotic-treated patients: evaluation and evolution of a hospital protocol. Encephale 2008; 34(5): 467-76.
38. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de points induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. Acta Psychiatr Scand 2005; 111(3): 171-6.
39. Vieweg WW, Wood MA, Fernandez A, et al. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implication in the elderly. Drugs Aging 2009; 26(12): 997-1012.
40. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. Psychiatr Q. 2003; 74(3): 291-306.
41. Van de Kraats GB, Slob J, Tenback DE. Reduction of prolonged QTc-interval related risks with neuropharmacological drugs. Recommendations for clinical practice. Tijdschr Psychiatr 2007; 49(1): 43-7.
42. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, 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: 62-9.
43. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000; 355: 1048-52.
44. Mackin P, Young AH. QTc interval measurement and metabolic parameters in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a preliminary study. J Clin Psychiatry 2005; 66(11): 1386-91.
45. Bouman WH, Pinner G. Use of atypical antipsychotic drugs in old age psychiatry. Adv Psychiatr Treat 2002; 8: 49-58.
46. Rautaharju PM, Zhang ZM. Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval: eight decades of incorrect application of power functions. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 12: 1211-8.
47. Tie H, Walker BD, Valenzuela SM, et al. The heart of psychotropic drug therapy. Lancet 2000; 355: 1825.
48. Makita N, Horie M, Nakamura T, et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. Circulation 2002; 106: 1269-74.
49. Kutscher EC, Carnahan R. Common CYP450 interactions with psychiatric medicines: A brief review for the primary care physician. S D Med 2006; 59(1): 5-9.
50. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. Cell 1995; 81: 299-307.
51. Crumb WJ, Beasley C, Thornton A, et al. Cardiac ion channel blocking profile of olanzapine and other antipsychotics. Presented at the 38th American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting. Acapulco, Mexico 1999.
52. Brett AS. Neuroleptics and Sudden Cardiac Death. J Watch Gen Med 2009. [general-medicine.jwatch.org>cgi/content/full/2009](http://general-medicine.jwatch.org/cgi/content/full/2009)
53. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161: 1334-49.
54. Taylor D, Paton C, Kerwin R, eds. The Maudsley 2005–2006 Prescribing Guidelines (8th edn). London: Taylor a. Francis 2005.
55. Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death – how should we manage the risk? N Engl J Med 2009; 360(3): 294-6.

МИУВ Медицинский институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО ПП

МИУВ является крупным учебным, научным и методическим центром, реализующим образовательные программы дополнительного и послевузовского профильного образования. Наши преподаватели — кандидаты и доктора медицинских наук, чл.-корр. и академики, заслуженные врачи России, лауреаты Государственных премий и премий Правительства Москвы и РФ.

Профессиональная переподготовка и повышение квалификации:

- врачей;
- провизоров;
- мед. сестер.

- Интернатура, ординатура, аспирантура.
- Различные формы обучения с отрывом и без отрыва от работы.
- Гибкая система скидок для корпоративных клиентов.
- Выдаются дипломы государственного образца.

г. Москва, Волоколамское шоссе, д.11
E-mail: info@mguppm.ru
Веб-сайт: mguppm.ru
Телефон: 8(499)750-01-11,
добавочный: 68-97