

Komentarz redakcyjny

lek. Aleksandra Woźniak, prof. dr hab. n. med. Beata Średniawa, prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus

Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze



Pacjenci ze schorzeniami kardiologicznymi, zwłaszcza chorobą niedokrwienną serca i niewydolnością serca, charakteryzują się częstszym występowaniem objawów lękowych i depresyjnych niż chorzy bez wcześniejszego wywiadu kardiologicznego. Ze względu na negatywny wpływ depresji na ich rokowanie zaleca się więc włączanie odpowiedniej farmakoterapii, która łagodząc objawy depresji, lęku czy niepokoju, poprawia jakość życia oraz potencjalnie wydłuża przeżycie tych chorych. Indywidualny dobór leków psychotropowych w tej grupie pacjentów powinien być podyktowany ich działaniem leczniczym, ale również profilem bezpieczeństwa z uwagi na liczne działania niepożądane, w tym kardiotoksyczne. Należy o tym pamiętać zarówno u chorych kardiologicznych, u których coraz częściej pośród przyjmowanych przez nich leków pojawiają się leki psychotropowe, jak i u pacjentów dotychczas nieleczonych z przyczyn

kardiologicznych, a stosujących je przewlekłe z przyczyn psychiatrycznych, np. depresji.

Przedawkowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD, I generacja) stanowi drugą po lekach przeciwbólowych najczęstszą przyczynę śmiertelnego zatrucia lekami w Wielkiej Brytanii, wynikającą głównie z ich wspomnianego działania kardiotoksycznego [1, 2]. Śmiertelne przedawkowanie leków przeciwdepresyjnych w Wielkiej Brytanii w ok. 60% przypadków dotyczy leków I generacji, w tym w ponad 80% amitriptyliny i diotepiny (niestosowana w Polsce). Niezależnie od charakteru (ostre/przewlekłe) i przyczyny (samobójcze, przypadkowe czy wynikające z zaburzeń metabolicznych) przedawkowania TLPD należy każdorazowo mieć na uwadze ich silne kardiotoksyczne działania niepożądane, zwłaszcza u osób ze schorzeniami kardiologicznymi [1, 3]. Trzeba też pamiętać o możliwości przedawkowania TLPD w trakcie ich przewlekłego stosowania, zwłaszcza w przypadku zaburzeń metabolicznych na

poziomie wątroby czy stosowania innych leków hamujących aktywność danego układu enzymatycznego lub metabolizowanych z jego udziałem w wątrobie. Większość leków przeciwdepresyjnych II generacji, w porównaniu z TLPD, wywołuje istotnie mniej objawów niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego i nie ma wyraźnego działania cholinolitycznego. Dlatego też są one bezpieczniejsze niż TLPD u osób z chorobami somatycznymi, u pacjentów w wieku podeszłym i preferowane u osób z wywiadem kardiologicznym, choć niekoniecznie silniejsze w pożądanym działaniu przeciwdepresyjnym.

Amitriptylina, należąca do TLPD (I generacja), hamuje nieselektywnie wychwyt zwrotny noradrenaliny i serotoniny przez neurony ośrodkowego układu nerwowego oraz ich inaktywację w zakończeniach neuronów, co prowadzi do zwiększenia stężenia noradrenaliny i serotoniny w szczelinie międzysynaptycznej, a przez to wywiera działanie przeciwdepresyjne, uspokajające i przeciwlękowe. Jednakże spośród dostępnych w Polsce leków przeciwdepresyjnych I generacji amitriptylina charakteryzuje się najsilniejszym działaniem cholinolitycznym i kardiotoksycznym (obok doksepiny i diotepiny). Powoduje w związku z powyższym liczne kardiologiczne działania niepożądane w postaci hipotonii ortostatycznej, tachykardii, niedokrwienia mięśnia sercowego oraz zaburzeń rytmu i przewodzenia, z czego wynikają przeciwwskazania do jej stosowania w wymienionych przypadkach. Mechanizm kardiotoksyczności amitriptyliny wynika m.in. z blokady sercowych kanałów sodowych, co powoduje wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego oraz okresu refrakcji kardiomiocytów i komórek układu bodźcoprzewodzącego, a więc w różnym stopniu pogarsza przewodzenie przedsionkowo-komorowe (p-k) i śródkomorowe. Powoduje to zmiany elektrokardiograficzne w postaci: wydłużenia odstępu PR i bloków p-k, poszerzenia zespołu QRS, wydłużenia odstępu QT, niespecyficznych zmian odcinka ST i załamka T, wychylenia wektora końcowych 40 ms zespołu QRS w prawo w płaszczyźnie czołowej oraz podobnych jak w zespole Brugadów zmian odstępu ST w odprowadzeniach V_1 – V_3 w połączeniu z blokiem prawej odnogi pęczka Hisa (*Brugada pattern*). Najbardziej nasilone zmiany w czasie trwania i morfologii zespołu QRS ujawniają się w ciągu 12 godzin od przyjęcia leku, a ich stopień zależy od łącznej dawki pochłoniętej i jej metabolizmu. W wyniku przedawkowania amitriptyliny najczęściej występuje tachykar-

dia zatokowa, wynikająca z działania cholinolitycznego oraz zahamowania wychwytu noradrenaliny, jednak najbardziej niebezpieczne są stosunkowo rzadziej występujące bradyarytmie, wynikające z zaburzenia przewodzenia p-k, w tym asystolia, oraz tachyarytmie, zwłaszcza komorowe, ale te występują najrzadziej. Zahamowanie dokomórkowego prądu sodowego w kardiomiocytach może w niektórych przypadkach istotnie zmniejszać globalną kurczliwość mięśnia sercowego, co w połączeniu z obniżonym oporem obwodowym może jeszcze bardziej nasilać występującą w trakcie przewlekłego stosowania amitriptyliny hipotonię ortostatyczną (średnio ok. 20% chorych). Zatrzymanie krążenia w mechanizmie arytmicznym i zgon z powodu zatrucia TLPD występują zazwyczaj do 24 godzin od przyjęcia leku. Najczulszym klinicznym czynnikiem rokowniczym poważnych powikłań jest stan świadomości chorego, a czas trwania (> 100 ms) oraz zmiana osi zespołu QRS wydają się lepszymi predyktorami kardiotoxyczności niż stężenie leku w surowicy krwi, choć charakteryzują się co najwyżej umiarkowaną czułością i specyficznością [3–5].

Autorzy omawianej pracy [6] przedstawili interesujący przypadek mężczyzny leczonego przewlekle amitriptyliną w typowej dawce podtrzymującej (50 mg/d.), u którego po kilku latach stosowania leku pojawiły się utraty przytomności ze współlistniającymi zarejestrowanymi w EKG zaburzeniami przewodzenia p-k i śródkomorowego w postaci bloku trójwiązkowego. U chorego wykluczono neurologiczne tło utrat przytomności i, jak należy wywnioskować z pracy, inne kardiologiczne przyczyny zaawansowanego bloku przewodzenia, a w efekcie implantowano kardiostymulator dwujamowy. W postępowaniu uwzględniono również potencjalne kardiotoxyczne działanie przewlekle stosowanej amitriptyliny [1, 3–5] i lek odstawiono. Stopniowe ustępowanie w kolejnych kontrolnych badaniach EKG opisywanych wyjściowo zaburzeń przewodzenia w obrębie obu odnóg pęczka Hisa dało podstawę powiązania przyczynowo-skutkowego stosowanego leku przeciwdepresyjnego ze zmianami zarejestrowanymi w EKG [7, 8]. Nasuwa się jednak pytanie, skoro chory przyjmował lek przewlekle od kilku lat w umiarkowanej dawce, to czemu wcześniej nie doszło do ujawnienia się lub nasilenia kardiotoxycznych skutków ubocznych amitriptyliny, a dopiero po tak długim okresie stosowania leku? Ponadto, czy nasilenie kardiotoxyczności leku nie było spowodowane zaburzeniami jego metabolizmu wynikającymi np. z tymczasowego równoczesnego przyjmowania dodatkowych leków lub substancji hamujących cytochrom P450 lub innych przejściowych zaburzeń metabolicznych na poziomie wątroby? Jednocześnie w przypadku sugerowanego przez Autorów [6] odwracalnego kardiotoxycznego wpływu trójcyklicznego leku przeciwdepresyjnego, nasuwa się czysto teoretyczne pytanie o dalsze wskazania do implantacji kardiostymulatora po ustąpieniu zaburzeń przewodzenia u omawianego chorego

oraz o rodzaj zastosowanego w zamian za amitriptylinę leku przeciwdepresyjnego (I czy II generacja?). Oczywiście kardiotoxyczny wpływ amitriptyliny mógł również współlistnić z postępującą chorobą układu bódźcoprzewodzącego i w takim mechanizmie spowodować zaobserwowane zaawansowane zaburzenia przewodzenia. Przedstawiona przez Autorów koncepcja współlistnienia w analizowanym przypadku [6] całkowitego bloku prawej odnogi i bloku przedniej wiązki lewej odnogi z niepełnym (w sensie elektrofizjologicznym) blokiem lewej odnogi pęczka Hisa mogłaby tłumaczyć napadowe utraty przytomności u tego pacjenta, spowodowane najprawdopodobniej tylko okresowym, całkowitym przerywaniem przewodzenia w obu odnogach pęczka Hisa (napadowy blok p-k III stopnia), a jednocześnie tłumaczyłaby przejściowe utrzymywanie się zupełnego (w sensie elektrokardiograficznym) bloku lewej odnogi pęczka Hisa po ustąpieniu pozostałych zmian w EKG, co mogłoby świadczyć np. o obecności zaburzonego przewodzenia w obu wiązках lewej odnogi pęczka Hisa, ale z przewagą jednej z nich. Zaprezentowany przez Autorów przypadek kliniczny [6] najprawdopodobniej jatrogennego naprzemiennego bloku trójwiązkowego i bloku całkowitego przypomina o ważnej kwestii kardiotoxycznych działań niepożądanych stosowanych coraz częściej również w kardiologii leków psychotropowych, ze szczególnym naciskiem na klasyczne TLPD.

Konflikt interesów: prof. dr hab. n. med. Beata Średniawa: konsultant firm: Medtronic Bakken Research Center, Bristol Myers-Squibb, Pfizer, honoraria za wykłady od firm: Boehringer-Ingelheim, Servier, MSD, Berlin-Chemie, Merck, członek Rady Naukowej Boehringer-Ingelheim do spraw dabigatranu; prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus: konsultant doradczycy firmy Boehringer-Ingelheim, honoraria za wykłady od firm: Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Eli Lilly; dr Aleksandra Woźniak: brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J*, 2001; 18: 236–241.
2. Body R, Bartram T, Azam F, Mackway-Jones K. Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the management of tricyclic antidepressant overdose. *Emerg Med J*, 2011; 28: 347–368.
3. Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev*, 2005; 24: 205–214.
4. Alvarez W Jr, Pickworth KK. Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of the literature. *Pharmacotherapy*, 2003; 23: 754–771.
5. Madias JE. Drug-induced QRS morphology and duration changes. *Cardiol J*, 2008; 15: 505–509.
6. Kramarz E, Foryś M. Blok obu odnóg pęczka Hisa w przebiegu leczenia amitriptyliną. *Kardiologia Pol*, 2013; 71: 635–637.
7. Hong WK, Mauer P, Hochman R et al. Amitriptyline cardiotoxicity. *Chest*, 1974; 66: 304–306.
8. Jeong YG, Caccamo LP. Amitriptyline poisoning causing left bundle branch block. *Ohio State Med J*, 1976; 72: 217–219.