

CARDIOTOXICITATEA ANTIDEPRESIVELOR

M. Tudosie, Ileana Dănescu, Cristina Teodorescu*,
R. Macovei, L. Miclea, Genica Caragea

REZUMAT

Antidepresivele au fost introduse în terapia depresiei încă din anii '50, constituind o etapă importantă în dezvoltarea psihofarmacologiei. Clasificate în 5 generații, antidepresivele au structuri și mecanisme de acțiune foarte variate. Mecanismele toxicodinamice în intoxicația acută cu antidepresive sunt: blocarea receptorilor alfa-adrenergici, receptorilor muscarinici centrali și periferici, receptorilor histaminici H_1 și H_2 . Toxicitatea cardiacă este dată de inhibarea canalelor de sodiu din miocard, cu efecte anticronotrope, antiinotrope și antidromotrope, fiind influențate: frecvența și ritmul cardiac, conducerea intracardiacă, contractilitatea miocardului și tensiunea arterială. Efectele toxice cardiovasculare apar la concentrații plasmatice peste 1000 ng/ml. Cardiotoxicitatea, consecință a intricării mai multor efecte toxicodinamice, este agravată de acidoza metabolică. Combaterea acidozei reprezintă măsura terapeutică de bază în tratamentul intoxicației acute cu antidepresive.

Cuvinte cheie: antidepresive, cardiotoxicitate, acidoză.

ABSTRACT

The cardiotoxicity of antidepressants

Antidepressants compounds were introduced in depression therapy until '50 years, being one important step in development of psychopharmacology. Classified in 5 generations, antidepressants have various structures and action mechanisms. The toxicodynamic mechanisms in acute antidepressants overdose are the blockade of alfa-adrenergic receptors, central and peripheral muscarinic receptors, H_1 and H_2 histaminic receptors. The cardiac toxicity is due by the inhibition of myocardic sodium channels with anticronotropic, antiinotropic and antidromotropic effects, modifying the cardiac frequency and rhythm, intracardiac conduction, myocardial contractility and blood pressure. Cardiovascular toxic effects occur in plasmatic concentration over 1000 ng/ml. The cardiotoxicity, consequence of combination of several toxicodynamic effects, is aggravated by metabolic acidosis. The control of acidosis represent the basic therapeutic measure in the acute antidepressants poisoning treatment.

Key words: antidepressants, cardiotoxicity, acidosis.

Depresia a fost și este în continuare suferința ființei umane, ca o punte între condiția și destinul omului. Dorința de eliberare a omului de această suferință a determinat psihiatrului să găsească noi soluții terapeutice pentru combaterea depresiei. Introducerea primelor substanțe psihotrope și a tranchilizantelor în terapie în perioada 1954–1955, a constituit o etapă importantă în dezvoltarea psihofarmacologiei. În anul 1951 s-au introdus în terapie antidepresivele. Acestea au fost denumite în acea perioadă "medicamente ale fericirii". Delay menționa că aceste medicamente scad pragul convulsivant. Între anii 1960–1970 au fost descoperite noi substanțe cu proprietăți antidepresive, fiind considerate antidepresive de "a doua generație".

După Svestka, antidepresivele sunt clasificate în 5 generații:

● generația I – acționează asupra sistemelor neurotransmițătoare și sunt însoțite de numeroase efecte adverse (antidepresivele triciclice);

● generația II – nu au acțiune anticolinergică, efectele adrenolitice și antihistaminice sunt slabe (mianserin, mirtazapin);

● generația III – acțiunea lor este mediată de unul din cele trei sisteme neurotransmițătoare implicate în depresie (5-hidroxitriptamina, noradrenalina, dopamina), fără a afecta sistemele muscarinic, histaminic și adrenergic (viloxazina,

reboxetina);

● generația IV – influențează unul din sistemele: serotoninergic, noradrenergic, dopaminergic (befloxatona);

● generația V – au acțiune exclusivă asupra sistemelor 5-hidroxitriptaminergic, noradrenergic sau dopaminergic din sistemul nervos central (venlafaxina).

Antidepresivele triciclice (ADT) au structură foarte variată. Ca mecanism de acțiune, ADT blochează recaptarea noradrenalinei și serotoninei, permițând o durată mai lungă de acțiune a acestora la nivelul receptorilor și deci, cresc efectul antidepresiv. Mecanismele de sensibilizare a transmisiei dopaminergice sunt necunoscute, acțiunea biochimică principală constând în deprimarea transportului membranar specific ce asigură trecerea noradrenalinei sau serotoninei din fanta sinaptică în citoplasma terminațiilor adrenergice sau serotoninergice. Mecanismele toxicodinamice în intoxicația acută cu antidepresive sunt: blocarea receptorilor alfa-adrenergici, receptorilor muscarinici centrali și periferici, receptorilor histaminici H_1 și H_2 . Efectele antidepresivelor triciclice sunt chinidin-like. Administrarea antidepresivelor triciclice la pacienții vârstnici impune prudență și monitorizare cardiacă.

Manifestările clinice în intoxicația acută cu antidepresive triciclice debutează la aproximativ 4 ore după ingestie și se manifestă prin asocierea a trei mari sindroame: cardiovas-

* M. Tudosie, Ileana Dănescu, R. Macovei, L. Miclea, Genica Caragea - U.M.F. "Carol Davila" București, Catedra de Toxicologie și Farmacologie Clinică

** Cristina Teodorescu - Spitalul Clinic de Urgență Floreasca - Clinica de Cardiologie

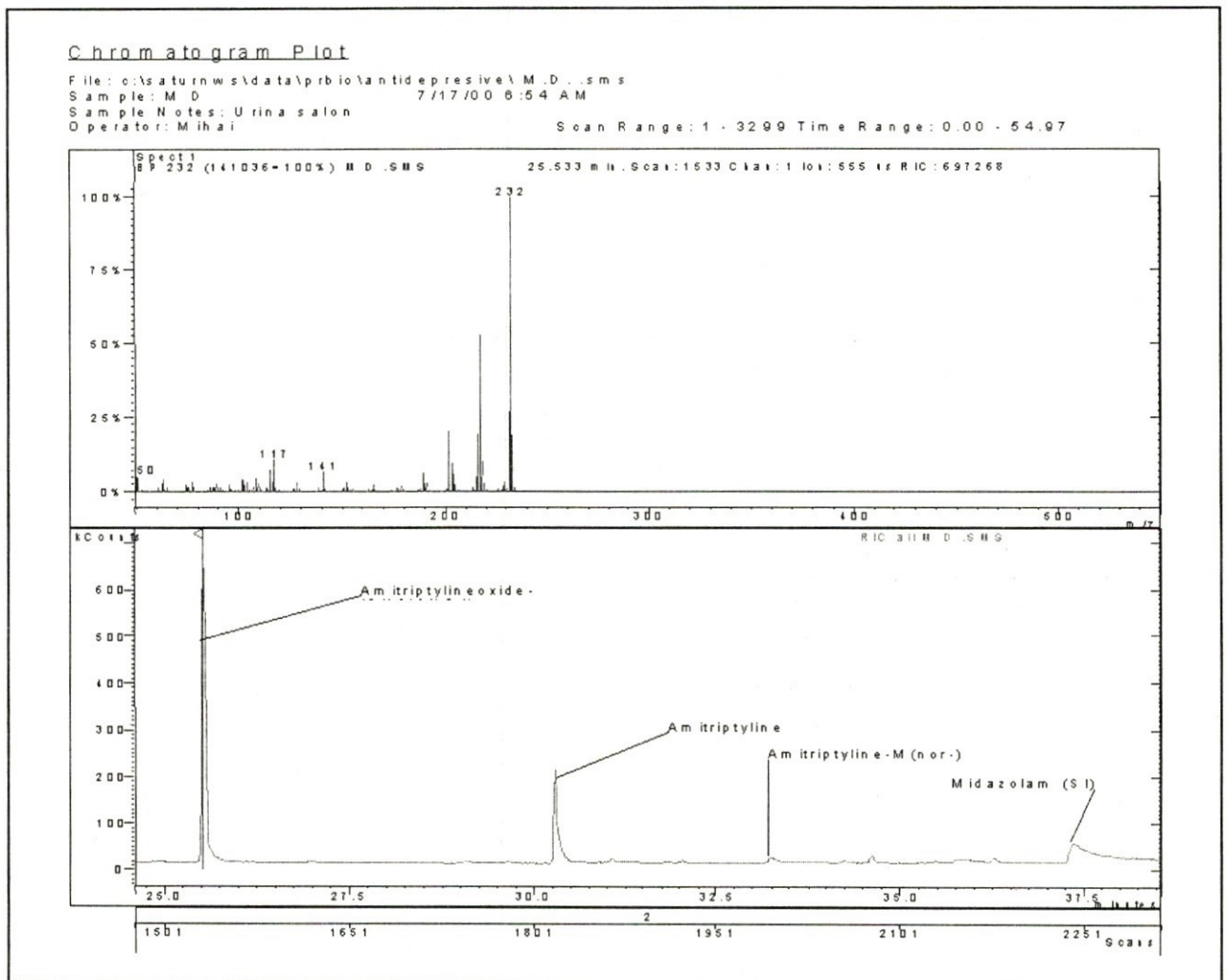


Figura 1.

Cromatograma totală - Amitriptilina

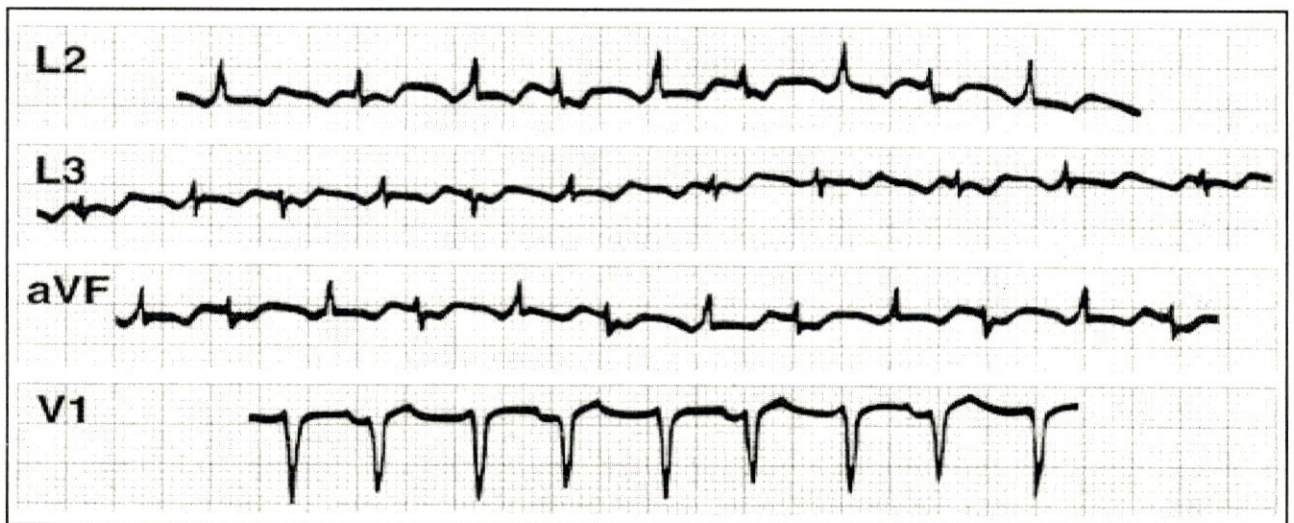


Figura 2.

Bigeminism ventricular

cular, nervos central și anticolinergic.

Sindromul cardiovascular este cel mai important și constă în:

- tahicardie sinusală (alura ventriculară peste 120/min);
- aparitia bruscă a bradycardiei denotă o evoluție nefavorabilă,

cu posibilitatea de instalare a unui stop cardiac;

- hipotensiune;
- colaps circulator;
- aritmii cardiace (tahicardii paroxistice supraventriculare, extrasistolie ventriculară, blocuri de conducere intracardiacă);

- lărgirea complexelor QRS.

Sindromul nervos central se caracterizează prin: agitație psiho-motorie, dezorientare temporo-spațială, mioclonii, comă, convulsii, semne piramidale.

Sindromul anticolinergic este complet și se manifestă prin midriază, tahicardie, tegumente și mucoase calde, uscate, vasodilatație, scăderea motilității digestive, retenție urinară.

Toxicitatea cardiacă reprezintă cel mai important aspect al intoxicației acute cu antidepressive, fiind dată de inhibarea canalelor de sodiu din miocard, cu efecte anticronotrope, antiinotrope și antidromotrope. În acest fel sunt influențate: frecvența cardiacă, ritmul cardiac, conducerea intracardiacă, contractilitatea miocardului și tensiunea arterială. Efectele toxice cardiovasculare apar la concentrații plasmatice peste 1000 ng/ml. Efectele anticolinergice explică tahicardia sinusală și tahidisritmiile induse de această categorie de substanțe. Din acest motiv, antidepressivele triciclice nu pot fi utilizate în primele 4 – 6 săptămâni după un infarct miocardic acut, în cazul insuficienței cardiace congestive sau la pacienții cu tulburări de ritm sau de conducere. De asemenea, antidepressivele triciclice deprimă conducerea intracardiacă, scad iritabilitatea ventriculară, încetinesc depolarizarea atrială și ventriculară, cresc intervalul QT, intervalul PR și alungesc durata complexului QRS (alungirea peste 0.16 sec poate duce la apariția tulburărilor de ritm ventriculare). Cele mai frecvente aritmii sunt extrasistolele atriale și ventriculare, acestea din urmă putând să precedă unor tulburări de ritm ventriculare maligne. Modificările electrocardiografice constau în: deviație axială dreaptă, existența undei R în aVR și unda S în aVL, complexe QRS largi, QT alungit. Tulburările de ritm pot persista 3 – 4 zile de la ingestie. Hipotensiunea arterială poate fi mai accentuată la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, cu afectare a funcției ventriculului stâng, depleție volemică, dar și la pacienții care urmează tratament antihipertensiv. Hipotensiunea este mai importantă la nortriptilină, decât la amitriptilină sau imipramină.

Acidoza, tulburare a echilibrului acido-bazic semnificativă, agravează cardiotoxicitatea. Corectarea acidozei folosind bicarbonatul de sodiu (50 mEq soluția 8.4% intravenos lent, în 5 minute, repetat la 15 minute) anulează posibilitatea de apariție a bradiaritmiei, ectopiile ventriculare multifocale, tulburările de conducere intracardiacă, hipotensiunea. Tulburările de conducere intracardiacă beneficiază de administrarea de fenitoin (5–7 mg/kg/min), care crește contractilitatea miocardică și conducerea intraventriculară. Aritmiile ventriculare pot fi combătute cu lidocaină. La combaterea hipotensiunii, alături de bicarbonatul de sodiu se folosesc vasopresoarele de tipul dopaminei.

Un exemplu concret al cardiotoxicității în cazul antidepressivelor triciclice este reprezentat de o pacientă în vârstă de 52 ani, cu antecedente psihiatrice, în tratament ambulator cu amitriptilină, cu ingestie medicamentoasă în scop suicidal, internată în serviciul de Toxicologie Clinică în stare comatoasă. La internare: stare generală alterată, comă Reed III; pacienta nu răspunde la stimuli dureroși; tegumente hiperemice, uscate; pupile midriatice; respirație spontan, eficient; TA = 80/50 mm Hg; AV = 120/min, regulat; abdomen mobil cu respirația, fără semne de iritație peritoneală, glob vezical.

Se instituie de urgență măsuri de terapie intensivă. Se introduce o sondă naso-gastrică și se efectuează lavaj gastric;

sunt extrase resturi medicamentoase; se cateterizează o venă periferică și se administrează soluții de reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică, bicarbonat de sodiu 8.4%, depletive osmotice; se montează o sondă vezicală și se drenează conținutul vezical. Din urina evacuată se pelevează 50 ml pentru examenul toxicologic analitic. Examenul toxicologic GC/MS din urină pune în evidență: amitriptilină, amitriptilină – metabolit și amitriptilin-oxid (figura 1).

Pacienta este monitorizată complex (respirator și cardio-circulator). La 6 ore de la internare apare pe monitor ECG bigeminism ventricular (fig. 2), iar tensiunea arterială scade la valori de 60/40 mm Hg.

Se administrează lidocaină și dopamină în doză titrată sub monitorizare permanentă. În scurt timp se instalează stop cardio-respirator reversibil la manevrele de resuscitare. Pacienta este intubată oro-traheal și ventilată mecanic; se continuă măsurile de terapie intensivă, evoluția clinică fiind lent favorabilă. La 36 ore pacienta reacționează la stimuli verbali (deschide ochii); se detubează și se continuă nursing-ul respirator. După 48 ore pacienta este conștientă, cooperantă, echilibrată respirator, fără tulburări de ritm cardiac; TA = 110/70 mm Hg. Este transferată într-o clinică de psihiatrie pentru evaluare și tratament specific.

În condiții de supradozare, efectele toxice ale antidepressivelor se accentuează. Evoluția acestor cazuri este imprezvizibilă, deteriorarea stării generale survenind la aproximativ patru ore de la ingestie. Cardiotoxicitatea, consecință a intricării mai multor efecte toxicodinamice, este agravată de acidoza metabolică. Combaterea acidozei reprezintă măsura terapeutică de bază în tratamentul intoxicației acute cu antidepressive.

BIBLIOGRAFIE

1. **Allison Esenwine:** "Tricyclic antidepressants", In Handbook of cardiovascular emergencies, *Second Edition* – James W. Hoekstra – 358 – 362, 2001.
2. **Glassman A.H., Roose S.P., Bigger J.T. et al:** "The safety of antidepressants in cardiac patients: risk – benefit reconsidered", *JAMA* 269: 2673 – 2675, 1993.
3. **Macovei R., Voicu V.:** "Intoxicația acută cu antidepressive triciclice", ed. *Oltenița-Tridona, București, 1992; 5 – 40.*
4. **Nelson J.C., Kennedy J.S., Pollock B.G. et al:** "Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease", *Am J Psychiatry* 156: 1024 – 1028, 1999.
5. **Pentel P.R., Keyler D.E., Haddad L.M.:** "Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors", *Clinical management of poisoning and drug overdose, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1998.*
6. **Svestka J.:** "Antidepressives of the 3rd, 4th and 5th generation", *Cesk Psychiatr.* 1994, 90(1): 3 – 19.
7. **Tică A., Voicu V.:** "Farmacologie", *Editura Medicală Universitară Craiova, 2004; 127 – 129.*
8. **Voicu V., Macovei R.:** "Toxicologie Clinică", *Editura Albatros, 1997; 85 – 89.*
9. **Voicu V., Macovei R., Miclea L.:** «Ghid de Toxicologie Clinică», *Editura Amaltea, București, 1999; 40 – 41.*
10. **Weissman R.S.:** «Cyclic antidepressants», *Goldfrank's toxicologic emergencies, 6th ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1998.*