

Interesting Topic

เรื่อง Cardiovascular side effects of antipsychotics and Antidepressants

วันอังคารที่ 9 สิงหาคม พ.ศ. 2548 เวลา 13.30 – 15.00 น.

ณ ห้องประชุมภาควิชาจิตเวชศาสตร์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุรัชย์ เกื้อศิริกุล ประธาน

นายแพทย์อาทิตย์ เล่าสูอังกูร ผู้เสนอรายงาน

Introduction

ในปัจจุบันยาทางจิตเวช(psychotropic drugs)ถูกใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น และพบว่าส่วนใหญ่ยาดังกล่าวถูกใช้โดยแพทย์สาขาต่างๆที่ไม่ใช่จิตแพทย์เป็นจำนวนมาก ประมาณกันว่า 10-20% ของประชากรทั่วไปได้รับยาทางจิตเวช ยาทางจิตเวชหลายๆตัวมีผลข้างเคียงที่ชัดเจนด้านระบบหัวใจและหลอดเลือด(cardiovascular side effects) การใช้ยาทางจิตเวชร่วมกับยาด้านระบบหัวใจและหลอดเลือดอาจปฏิกิริยาต่อกัน(drug interaction) และส่งผลข้างเคียงเพิ่มขึ้นได้

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกล่อมเนื้อหัวใจขาดเลือดที่สูบบุหรี่ เมื่อใช้ยาในกลุ่ม SSRIs มีผลช่วยในการรักษาได้ จึงมีการใช้ยาในกลุ่มนี้มากขึ้น ซึ่งจำเป็นที่จะต้องรู้ผลข้างเคียงของยากลุ่ม SSRIs ที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดด้วย

การใช้ยาจิตเวชบางตัวอาจมีผลต่อปัจจัยเสี่ยงในโรคหัวใจ(modifiable cardiovascular risk factors) เช่น ปัจจัยเสี่ยงด้านน้ำหนัก ความอ้วน ในผู้ที่ใช้ยา clozapine และ olanzapine หรือการใช้ bupropion ช่วยในการงดบุหรี่

เพราะฉะนั้น จิตแพทย์ อายุรแพทย์ และแพทย์ทั่วไป ควรมีความรู้เกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาทางจิตเวช ที่มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เพื่อที่จะได้ใช้ยาทางด้านจิตเวชได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยต่อผู้ป่วย ในเอกสารนี้จะเน้นที่ยารักษาโรคจิต(antipsychotics) และ ยาด้านเศร้า(antidepressants) ซึ่งเป็นยาที่ใช้กันบ่อย

Antipsychotics

ปัจจุบันแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มเก่า(conventional or older antipsychotics) และ กลุ่มใหม่(atypical or novel antipsychotics) ซึ่งยากลุ่มเก่าจะมีฤทธิ์รักษาอาการด้านบวก(positive symptoms)เป็นหลัก ส่วนยากลุ่มใหม่จะมีคุณสมบัติเพิ่มขึ้น รักษาได้ทั้งอาการด้านบวก(positive symptoms) อาการด้านลบ(negative symptoms) อาการด้านอารมณ์(mood symptoms) เช่น mania, psychotic depression และ มีผลช่วยด้าน cognitive disturbance ด้วย

Conventional or older antipsychotics

1. Phenothiazines ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

Chlorpromazine

เป็น prototype ของยาในกลุ่มนี้ ได้รับการศึกษาอย่างแพร่หลายในด้านผลข้างเคียงของยาต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่ามีผลทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจ(ECG) เปลี่ยนแปลงไป มักพบเป็น QTc/QT interval มีค่ายาวขึ้น(prolongation) พบว่ามี blunting และ notching ของ T waves และ U waves

ที่พบได้น้อยได้แก่ cardiomegaly, venous thromboembolic disease, congestive heart failure, refractory ventricular arrhythmias, prolongation ของ atrial และ ventricular conduction

Thioridazine

ยาตัวนี้ได้รับคำเตือนถึงผลข้างเคียงของยาต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด(black box) เนื่องจากมีแนวโน้มที่จะพบ prolong QTc interval มีเพิ่มโอกาสเสี่ยงที่จะพบ torsades de pointes และ เกิดการตายกะทันหันได้(sudden death) นอกจากนี้ยังพบว่า สามารถก่อให้เกิด ventricular arrhythmias และ การนำไฟฟ้าของหัวใจผิดปกติได้

ทั้ง Chlorpromazine และ Thioridazine จะไปยับยั้ง guanethidine monosulfate และ α -methyldopa ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง และ มีปฏิกิริยาต่อยา(drug interaction) กลุ่ม ACEI, clonidine, nitroglycerin มีผลให้เกิด hypotension ได้

ยาในกลุ่ม phenothiazines จะเสริมฤทธิ์กับยาอื่นเกิด prolong QTc ได้ ดังตารางที่ 4 ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้กับยารักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ(antiarrhythmia agents) class I และ III และ ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อ QTc prolongation จากสาเหตุอื่นๆ ดังตารางที่ 5

Trifluoperazine, Fluphenazine และ Perphenazine ซึ่งเป็น high potency phenothiazine จะมีผลข้างเคียงต่อหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่ากลุ่ม low potency ทั้งในด้าน ECG abnormalities และ hypotension

2. Butyrophenones

Haloperidol เป็นยาที่ใช้อย่างแพร่หลายทั้งรูปกินและฉีดทางกล้ามเนื้อ พบว่าปลอดภัยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เมื่อเทียบกับยารักษาโรคจิตกลุ่มอื่นๆ ซึ่ง haloperidol มีผลข้างเคียงทางระบบหัวใจและหลอดเลือดเพียงเล็กน้อย มักไม่ค่อยพบ prolong QTc interval เมื่อเทียบกับ phenothiazines และ atypical antipsychotics และ มักไม่ค่อยพบ hypotension ด้วย haloperidol จึงเป็นตัวเลือกอันดับแรกๆ ที่ใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ และ ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ อย่างไรก็ตาม การฉีด haloperidol ทางหลอดเลือดดำ สามารถพบ prolong QTc interval เพิ่มความเสี่ยงของ torsades de pointes และอาจพบ sudden death ได้เช่นกัน

3. Diphenylbutylpiperidine

Pimozide ใช้รักษาใน Tourette's disorder, monosymptomatic hypochondriasis และ delusional disorder ผลของยานี้ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำให้หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำหรือสูงได้ ECG ผิดปกติ เช่น QTc/QT prolongation และ T waves ผิดปกติ และถ้าได้ยานี้เกินขนาด อาจพบ arrhythmias และ fatal reaction ได้

Atypical or novel antipsychotics

1. Clozapine

เป็นยาที่พบว่าสามารถรักษาอาการทางจิตที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยาตัวอื่น โดย 30% ของผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาตัวอื่น สามารถตอบสนองต่อการรักษาด้วย clozapine ได้ แต่เนื่องจากยานี้มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ agranulocytosis จึงไม่นิยมเลือกเป็นยาตัวแรกที่ใช้(second line drug)

Clozapine มีผลทำให้น้ำหนักเพิ่มอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งต้องระวังในผู้ป่วยเบาหวาน และผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขมันในหลอดเลือด ซึ่งในคนที่มีน้ำหนักปกติการใช้ clozapine ก็ทำให้น้ำหนักเพิ่ม เกิดการอ้วน ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้

25% ของผู้ที่ได้รับยารักษาโรคจิต จะมี ECG เปลี่ยนแปลงไป ผู้ป่วยที่ได้ clozapine พบว่ามี ECG เปลี่ยนแปลง 24.5% จากค่าปกติ โดยเป็น sinus tachycardia 25% พบ QTc prolongation ซึ่งความผิดปกตินี้จะมากขึ้นสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ พบ ST elevation คล้ายกับภาวะหัวใจขาดเลือดได้ นอกจากนี้ยังพบ ventricular tachycardia, atrial and ventricular extrasystoles, T waves inversion, ST segmented depression และ atrioventricular block ได้

Hypotension พบ ~9%, Hypertension พบ ~4%, angina พบ ~1% มักไม่ค่อยพบ (infrequent) deep vein thrombosis, pulmonary embolism และพบ cerebral transient ischemic attacks น้อยมาก(rare) FDA และ Novartis ได้มีคำเตือนถึงผลข้างเคียงของยา clozapine เกี่ยวกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจด้วย(fatal myocarditis)

ควรหยุดใช้ clozapine ถ้าพบว่ามีอาการอ่อนเพลีย(fatigue), หายใจลำบาก(dyspnea), หายใจเร็ว(tachypnea), มีไข้(fever), เจ็บหน้าอก(chest pain), ใจสั่น(palpitations), มีอาการของหัวใจล้มเหลว มี ST-T ผิดปกติ หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ(arrhythmia)

2. Risperidone

ผลข้างเคียงด้าน EPS น้อยมาก ไม่มีความเสี่ยงต่อ agranulocytosis ผลทางด้านหัวใจและหลอดเลือด พบ sinus tachycardia ~5% ของผู้ที่ใช้นี้ พบ QTc prolong ได้บ้าง นอกจากนี้ยังพบ ventricular tachycardia, palpitations, premature atrial and ventricular beats, T waves inversion, ST segment depressions, atrioventricular blocks ได้แต่เจอน้อย

Hypotension พบ~5% ส่วน hypertension พบได้น้อยมาก มักไม่ค่อยพบ (infrequent) renal impairment และ myocardial infarction ส่วน myocarditis และ angina pectoris พบน้อยมาก(rare)

3. Olanzapine

ผลข้างเคียงด้าน EPS น้อย มีผลต่อ prolactin level ปานกลาง มีผลเพิ่มน้ำหนักตัวอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งต้องระวังในผู้ป่วยเบาหวาน และ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขมันในหลอดเลือด

ผลทางด้านหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษาร่วมกับ Pfizer ร่วมกับ FDA พบว่า Olanzapine มีผลทำให้เกิด prolong QTc interval น้อยที่สุดในกลุ่ม antipsychotics sinus tachycardia ~3% ECG abnormality อย่างอื่นที่พบได้แก่ ventricular tachycardia, premature atrial and ventricular beats, T-waves inversion, ST segments depression, atrioventricular blocks

4. Quetiapine

ผลข้างเคียงด้าน EPS และ Tardive dyskinesia(TD) น้อยมาก ผลต่อ prolactin level น้อยมาก ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ทำให้เกิด orthostatic hypotension จากการจับของยาที่ α -1 และ α -2

adrenergic นอกจากนี้มีฤทธิ์ทำให้หวั่นไหวมาก รวมทั้งทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นด้วย

พบ sinus tachycardia ~7% และมักพบว่ามีใจสั่นได้(palpitation) Pfizer ร่วมกับ FDA ระบุว่า Quetiapine ปลอดภัยในแง่ผลข้างเคียงด้านระบบหัวใจและหลอดเลือด มีโอกาสเกิด QTc prolongation น้อย แต่ก็ยังมากกว่า Risperidone และ Olanzapine

มักไม่ค่อยพบ(infrequent) bradycardia, T-waves change, bundle branch block

พบน้อยมาก(rare) ได้แก่ atrial fibrillation, first-degree atrioventricular blocks, ST-T elevations

Hypotension พบ ~7% มักไม่เกิดภาวะ Hypertension

5. Ziprasidone

พบ EPS และ TD ได้เล็กน้อย มีผลได้เล็กน้อยต่อ prolactin level เป็นยาที่วงน้อยที่สุดในกลุ่ม atypical antipsychotics และไม่มีผลเพิ่มน้ำหนักตัว ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ คลื่นไส้(neusia) และ นอนไม่หลับ(insomnia)

Hypotension/ hypertension พบ ~1%

Ziprasidone วางจำหน่ายช้า เพราะรอผลการศึกษาด้านความปลอดภัยด้านหัวใจและหลอดเลือด พบ sinus tachycardia ~2% ควรระวัง drug interaction กับ Ziprasidone ซึ่งจะทำให้เกิด QTc/QT prolongation เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด torsades de pointes และ sudden death ได้ ซึ่ง QTc จะมีค่ายาวขึ้นในผู้ป่วยที่ได้ Ziprasidone อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ Risperidone, Olanzapine, Quetiapine และ Haloperidol แต่ค่าดังกล่าวเพิ่มขึ้นน้อยกว่าที่ได้รับ

Thioridazine จึงไม่ควรใช้ Ziprasidone ร่วมกับยาที่มีผลทำให้เกิด prolong QTc/QT interval หรือภาวะที่มี prolong QTc/QT interval อยู่ก่อนแล้ว

Antidepressants

โรคซึมเศร้ามีส่วนเพิ่มอัตราการตายจากโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด แม้ว่าผู้ป่วยจะมีโรคหัวใจมากก่อนหรือไม่ก็ตาม ภาวะซึมเศร้าจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงอันหนึ่งของโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งพบว่ายาต้านเศร้าช่วยลดความรุนแรงและอัตราการตายในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ(coronary artery disease)ลงได้

Tricyclic antidepressants (TCA)

ยาในกลุ่มนี้มีหลายตัว แบ่งได้ดังนี้

Tertiary amine ได้แก่ imipramine, amitriptyline, doxepine

Secondary amine ได้แก่ nortriptyline, desipramine

Heterocyclic amine ได้แก่ amoxapine, maprotiline

ซึ่ง Tertiary และ Heterocyclic จะพบ anticholinergic side effects, orthostatic hypotension และ sedation ได้มาก

ยาในกลุ่ม TCA มีผลต่อหัวใจทุกตัว(cardiac toxicity) ซึ่งมีผลทำให้การนำไฟฟ้าของหัวใจลดลง(slow intracardiac conduction) เกิด prolong QTc interval และ ลด R-R interval นอกจากนี้มีรายงานว่าพบ supraventricular และ ventricular arrhythmias ได้ในผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงรุนแรง

ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 40 ปี มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจ หรือ ได้รับยาหลายชนิดซึ่งมีผลต่อหัวใจ ควรทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ(ECG)ก่อนการให้ TCA ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด การใช้ TCA พบว่าเกิดผลข้างเคียงได้น้อย ยกเว้นในภาวะกินยาเกินขนาด(overdose) หรือใช้ยาหลายชนิดพร้อมกัน

TCA ให้ได้ในผู้ป่วย first degree heart block หรือ left or right bundle branch blocks แต่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่มี prolong QTc/QT interval ผู้ป่วย Wolff-Parkinson-White syndrome ที่มี atrial fibrillation/flutter ห้ามใช้เด็ดขาด(absolute contraindication)ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน(acute MI)

ควรหยุด TCA ก่อนผ่าตัดเพราะ ทำให้เกิด hypertension หรือ hypotension ระหว่างผ่าตัดได้ Orthostatic hypotension พบได้บ่อย โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ที่กินยา antihypertensive drug อยู่ก่อนแล้ว และคุมอาหารเค็มอยู่(low salt diet) ถ้าใช้ TCA ร่วมกับยากลุ่ม phenothiazines จะเกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจมากขึ้น (cardiotoxicity) จึงควรหลีกเลี่ยง

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)

ยาในกลุ่ม SSRIs พบว่าปลอดภัยและไม่มีผลข้างเคียงรุนแรงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเมื่อเทียบกับ TCA แล้ว SSRIs ก็ปลอดภัยกว่า แต่ไม่ใช่จะไม่พบผลข้างเคียงเลย ที่พบได้เช่น ทำให้หัวใจเต้นช้าลง(bradycardia), มีผลต่อความดันโลหิตบ้างเล็กน้อย และมีผลน้อยมากต่อ ECG, QRS, QTc interval

1. Fluoxetine

ทำให้หัวใจเต้นช้าลงได้เล็กน้อย (mild bradycardia) โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ซึ่งมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอยู่ก่อนแล้ว มีรายงานว่า Fluoxetine ทำให้เส้นเลือดหดตัวในผู้ป่วย coronary artery disease ส่งผลให้เกิด angina

Fluoxetine มีผลต่อความดันโลหิตเพียงเล็กน้อยเท่านั้น แม้ในผู้ป่วยที่ impaired left ventricular function ไม่มีผลต่อการนำไฟฟ้าของหัวใจ แม้ในผู้ป่วยที่มีภาวะนำไฟฟ้าของหัวใจผิดปกติ มีเพียง 1 รายงานที่เกิด atrial fibrillation ในผู้ป่วยสูงอายุ

ใน Fluoxetine overdose ขนาด 1500 mg เกิด sinus tachycardia, trigeminy ได้ อุบัติการณ์ของผลข้างเคียงด้านหัวใจและหลอดเลือดของ Fluoxetine ประมาณกันว่าน้อยกว่า 0.0003%

2. Fluvoxamine

มักไม่มีผลต่อ ECG มีรายงานพบ ST segmented changes น้อยกว่า 1% พบ atrioventricular และ supraventricular block น้อยกว่า 1 ต่อ 1000

Hypertension, hypotension, syncope, tachycardia พบ ~1%

พบน้อยมาก(rare) ได้แก่ cerebrovascular accidents, coronary artery disease, embolus, pericarditis, phlebitis และ pulmonary infarction

Fluvoxamine overdose พบ sinus bradycardia เพียง 15 คน จาก 310 คน

Fluvoxamine จะไปเสริมฤทธิ์ของ warfarin, theophylline และ propranolol เพราะฉะนั้นการให้รวมกันควรระมัดระวัง

3. Paroxetine

ในรายงาน 1 ฉบับพบ tachycardia ~12% ส่วนรายงานอื่นๆพบว่า tachycardia, hypertension, syncope พบ ~1% พบ vasodilation ~4% ในอีกรายงานหนึ่ง

มักไม่ค่อยพบ(infrequent) bradycardia, hypertension, hypotension

พบน้อยมาก(rare) ได้แก่ thrombophlebitis และ vascular headache

Paroxetine ไม่มีผลต่อ ECG อย่างมีนัยสำคัญ

4. Citalopram

ไม่มีผลต่อ ECG หรือ QTc อย่างมีนัยสำคัญ พบว่าอาจทำให้หัวใจเต้นช้าลงได้ tachycardia และ postural hypotension พบ ~1%

มักไม่ค่อยพบ(infrequent) hypertension, cerebrovascular accident, MI
พบน้อยมาก(rare) ได้แก่ transient ischemic attack, phlebitis, AF, cardiac arrest, bundle branch block

การศึกษาในผู้ป่วยสวิตเดน 5 รายที่เป็น Citalopram overdose ขนาดมากกว่า 1900 mg พบ conduction delay และ seizure ขนาด 600-900 mg พบ QRS widening จำนวน 6 ราย มีรายงานเพียง 1 ราย ที่เสียชีวิตจาก citalopram overdose

5. Sertraline

มีผลต่อ cytochrome P-450 น้อยกว่ายาตัวอื่นๆในกลุ่ม SSRIs ส่งผลให้มี drug interaction กับยาต่างๆที่ใช้กันประจำน้อย

ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อ ECG, tachycardia พบน้อยกว่า 1% , palpitation พบ ~1%

มักไม่ค่อยพบ(infrequent) hypertension และ postural hypotension

พบน้อยมาก(rare) ได้แก่ cerebrovascular accident, MI

ในการศึกษาหนึ่งทำการรักษาผู้ป่วย post MI 400 คน เปรียบเทียบ sertraline กับ placebo พบว่าปลอดภัยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเท่าๆกัน หลังจากติดตามการรักษาเป็นเวลา 6 เดือน

Newer Antidepressants

1. Venlafaxine

พบว่า QTc interval change ได้จากค่าปกติ แต่เมื่อเทียบกับ placebo ก็ไม่พบว่าต่างกัน

ในขนาดสูงพบว่า Venlafaxine มีแนวโน้มเพิ่มความดันโลหิต โดยเฉพาะขนาดมากกว่า 300 mg/d พบว่าเพิ่มความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาหนึ่งพบว่า 5.5%ของผู้ป่วยที่ได้ยา Venlafaxine ขนาดมากกว่า 200 mg/d พบว่าเพิ่ม diastolic pressure ≥ 15 mmHg ถึง ≥ 105 mmHg และ ค่า mean BP เพิ่มขึ้น 7 mmHg หลังได้ยาขนาดมากกว่า 300 mg/d เป็นเวลานาน 6 สัปดาห์

Venlafaxine มีผลเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ(heart rate) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ placebo เพราะฉะนั้นควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นเร็วอยู่แล้ว ได้แก่ ภาวะ hyperthyroidism, heart failure และ recent MI

มักไม่ค่อยพบ(infrequent) hypotension, peripheral vascular disorder, thrombophlebitis

พบน้อยมาก(rare) ได้แก่ arrhythmia, first-degree heart block, atrioventricular block และ bundle branch block

ผลข้างเคียงทางระบบหัวใจและหลอดเลือดจะลดลงถ้าใช้เป็นแบบ extended release

2. Bupropion

เมื่อเทียบกับ TCA แล้ว bupropion มีผลต่อหัวใจน้อยกว่า palpitation พบ ~2% ไม่มีผลต่อ conduction, contractility และ orthostatic hypotension ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่ก่อน พบว่ายานี้ลด seizure threshold และเพิ่มความดันโลหิตได้เป็นครั้งคราว ซึ่งถ้าให้ bupropion ร่วมกับ nicotine replacement ต้องระวังภาวะความดันโลหิตสูง

มักไม่ค่อยพบ (infrequent) postural hypotension, stroke, tachycardia, phlebitis
พบน้อยมาก (rare) ได้แก่ syncope

3. Mirtazapine

ไม่มีผลต่อ ECG อย่างมีนัยสำคัญ มีผลเพิ่มอัตราเต้นของหัวใจได้ พบ orthostatic hypotension ~7% ควรระวังในผู้ป่วยที่จะเกิดอันตรายจากภาวะความดันโลหิตต่ำ

มักไม่ค่อยพบ (infrequent) ventricular extrasystoles, bradycardia, MI, angina pectoris

พบน้อยมาก (rare) ได้แก่ AF, left side heart failure

Class and agent	ECG	Vascular	Direct cardiac
Phenothiazine (low potency) Chlorpromazine (Thorazine)	↓QT, blunted and notched T	Hypotension ++++	Direct depressant of contractility, mucopolysaccharide deposition in coronary arteries, cardiomegaly, rare sudden death
Thioridazine (Mellantil)	↓AV conduction ++, ventricular arrhythmia rare ↓QTc possible torsades de pointes, quinidine effect, ↓QT blunted and notched T, ↓AV conduction +, ventricular arrhythmia rare	Anticholinergic +++ Antiadrenergic ++++ Hypotension +++ Anti-cholinergic ++++ Antiadrenergic ++++	Direct depressant of contractility, mucopolysaccharide deposition in arteries, cardiomegaly rare
Mesoridazine (Serenal)	Quinidine effect, QT, blunted and notched T, ↓AV conduction	Hypotension +++ Anticholinergic ++++ Antiadrenergic +++	Rare sudden death, direct depressant of contractility
Phenothiazine (high potency) Trifluoperazine hydrochloride (Stelazine)	↓QT, blunted and notched T ↓AV conduction +	Hypotension + Anticholinergic + Antiadrenergic +	Direct depressant of contractility, rare sudden death
Fluphenazine (Prolixin, Fenmitil)	↓QT, blunted and notched T ↓AV conduction +	Hypotension + Anticholinergic + Antiadrenergic +	Direct depressant of contractility, rare sudden death
Phenothiazine (mid range) Perphenazine (Trilafon)	↓QT, blunted and notched T AV conduction + (rare)	Hypotension ++ Anticholinergic ++ Antiadrenergic +	Direct depressant of contractility, rare sudden death
Butyrophenones Droperidol (Inaspine)	↓QTc, possible torsades de pointes, ↓AV conduction +, rare ventricular arrhythmia	Hypotension +++ Anticholinergic +	Direct depressant of contractility, rare sudden death
Haloperidol (Haldol)	Rare ↓QTc, ↓AV conduction +, rare ventricular arrhythmia. With IV form ↓QTc and possible torsades de pointes	Hypotension + Hypertension + Anticholinergic +	Direct depressant of contractility, rare sudden death
Diphenylbutylpiperidine Pimozide (Orap)	↓QTc, blunted and notched T wave U waves	Hypotension ++ Hypertension +++ Anticholinergic ++	Sudden death
Thioxanthenes Thiothixene (Navane)	Rare ↓QT, blunted and notched T AV conduction +, rare ventricular arrhythmia	Hypotension + Anticholinergic +	
Chlorpromazine	QT, blunted and notched T AV conduction ++, ventricular arrhythmia ++	Hypotension +++ Anticholinergic ++++ Antiadrenergic ++	Cardiac arrest reported but rare
Indolones Molindone hydrochloride (Moban)	Most benign	Hypotension + Anticholinergic ++ Antiadrenergic +	Least effect on cardiac contractility
Dibenzoxazepines Loxapine (Loxitane, Doxelin)	Rare QT, blunted and notched T AV conduction, rare tachycardia	Hypertension ++ Hypotension +++ Anticholinergic ++ Antiadrenergic +++	Slight depressant of contractility

Table 1. Cardiovascular effects of older antipsychotic medications

*Effects: high, +++++; moderate high, ++++; moderate, ++; low, +; none, 0. (Adapted from: Nurenberg JR, Frishman WH. Cardiovascular considerations with use of psychoactive medications. In: Frishman WH, Sonnenblick EH, editors. Cardiovascular pharmacotherapeutics. New York: McGraw Hill; 1997 p. 1040.)

Table 2. Cardiovascular effects of newer antipsychotic medications

Class and agent	ECG	Vascular	Direct cardiac
Clozapine (Clozaril)	Frequent: tachycardia 25% ECG changes: ST-segment elevations mimicking ischemic changes, ST depression, nonspecific T-wave changes Infrequent: ↑QTc, atrial fibrillation, ventricular extrasystoles	Frequent: Orthostatic hypotension 9%, hypertension 4%, Periorbital edema, deep vein thrombosis, pulmonary embolisms Rare: transient ischemic attack	Frequent: Chest pain/angina 1% Rare: Cardiac arrest, sudden death, MI, CHF, allergic myocarditis, pericarditis, cardiomyopathy
Risperidone (Risperdal)	Frequent: tachycardia 5% Infrequent: palpitations, AV block, ↑QTc Rare: Ventricular tachycardia and extrasystoles, premature atrial contractions, T-wave inversion, ST-depression	Frequent: orthostatic hypotension >5% (dose dependent) Infrequent: hypertension	Infrequent: MI Rare: Angina pectoris, myocarditis
Olanzapine (Zyprexa)	Frequent: tachycardia 3% Infrequent: bradycardia, palpitations, ventricular extrasystoles Rare: ↑QTc, atrial fibrillation	Frequent: orthostatic hypotension >5% hypertension 2% Infrequent: cerebrovascular accident, hemorrhage, migraine Rare: arteritis, pulmonary embolus	Infrequent: CHF, cardiac arrest Rare: angina pectoris, myocarditis
Quetiapine (Seroquel)	Frequent: tachycardia 7% palpitations Infrequent: ↑QTc, bradycardia, irregular pulse, T-wave changes, bundle branch block Rare: atrial fibrillation, AV block first degree, ST-elevation, increase QRS	Frequent: hypotension 7%, hypertension 0%, syncope 1% Infrequent: vasodilation, migraine, cerebral ischemia, cerebrovascular accident, deep vein thrombophlebitis	Rare: Angina pectoris, CHF
Ziprasidone (Geodon)	Frequent: tachycardia 2% Infrequent: ↑QTc risk of torsades de pointes, (warning of sudden death with other drugs or conditions that prolong QTc intervals) bradycardia, atrial fibrillation Rare: first degree AV block, bundle branch block, ST-segment changes, T-wave change reported	Frequent: hypotension 1%, hypertension 1% Rare: thrombophlebitis, deep vein thrombophlebitis, pulmonary embolus, cerebral infarct, cerebrovascular accident	Infrequent: angina Rare: cardiomegaly, myocarditis

Frequent, 1/100 patients; infrequent, 1/100 to 1/1000; rare, >1/1000; MI, myocardial infarction; CHF, congestive heart failure.

Table 3. Important drug interactions with the antipsychotic medications

Cardiovascular agents	Class of antipsychotic	Potential interactions
ACE Inhibitors	Phenothiazines (Chlorpromazine)	Hypotension (postural) orthostasis
Amiodarone	Phenothiazines, pimozide atypicals	Prolong QTc unknown chance of sudden death
α -Agonists (norepinephrine)	Phenothiazines, atypicals, clozapine	Antagonize pressor effect
Antiarrhythmic (fbutilide fumarate)	Phenothiazines, atypicals	Prolong QTc/sudden death
Anticoagulants	Phenothiazines, clozapine	Decrease prothrombin
Antihypertensives		
α -Methyldopa	Phenothiazines, atypicals, clozapine	Hypotension; ? neurologic brain condition with haloperidol
Antihypertensive Blockers: propranolol	β -Phenothiazines (chlorpromazine & thioridazine), atypicals, clozapine	Augment hypotension
Antihypertensive Clonidine hydrochloride	Phenothiazines (fluphenazine), atypicals, clozapine	Variable hypotension Delirium
Antihypertensive Diuretics and smooth muscle relaxants	Phenothiazines, atypicals, clozapine	May potentiate hypotension Prolong QTc/sudden death
Antihypertensive Guanethidine monosulfate	Phenothiazines, atypicals, clozapine	Antagonize antihypertensive effect
Inotrope β -Agonist (isoproterenol)	Phenothiazines, atypicals, clozapine	Hypotension
Digitalis	Phenothiazines	Thioridazine may nullify inotropic effect
Nitrates	Phenothiazines	May potentiate hypotension
Quinidine	Phenothiazines	May potentiate cardiac effect

Table 4. Medications that can prolong QTc intervals

Antiarrhythmic medications: Class I A: disopyramide, N-acetyl procainamide, procainamide, quinidine, Class III: amiodarone, bepridil, bretylium tosylate, d-sotalol, defetilide, sotalol hydrochloride, Antibiotics: erythromycin, gatifloxacin, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin trimetoprim/sulfamethoxazole Antimalarials: quinine, chloroquine, halofantrine hydrochloride Calcium channel blockers: bepridil, flunarizine, flunarizine, flunarizine Antipsychotic medications: chlorpromazine, droperidol, haloperidol (in high doses and iv form), pimozide, thioridazine, ziprasidone Antidepressants: All TCAs especially amitriptyline hydrochloride, doxepin hydrochloride, maprotiline; citalopram hydrobromide, lithium Miscellaneous: amantadine, chloral hydrate, ketanserin, organophosphates (veterinary), probucol, succinylcholine chloride, tacrolimus, vasopressin
--

Table 5. Conditions that increase the risk of QTc prolongation

Childhood history of recurrent seizures or syncopal attacks
History of dizziness, lightheadedness, palpitations
Idiopathic long QT syndrome
Abnormal electrolytes, especially low potassium or magnesium
History of underlying cardiac disease such as atrioventricular block, ischemic heart disease, or congestive heart failure
Elderly and female patients
Substance-abusing patients especially those using alcohol and cocaine
Patients taking of multiple medications each of which prolongs QTc intervals (eg an antipsychotic, antidepressant, and antibiotic)
Drug interactions which increase the dose of a medication with QTc effects

Table 6. Cardiac toxicity of the antidepressant medications

Selective serotonin reuptake inhibitors
Sinus tachycardia/bradycardia, atrial fibrillation bundle branch block, ↑QTc in overdose. The value of ECG in predicting cardiac toxicity is unknown
Bupropion hydrochloride
Sinus tachycardia, bradycardia atrioventricular block
Extrasystoles, cardiac arrest
Trazodone hydrochloride and Nefazodone hydrochloride
Sinus bradycardia/tachycardia, ventricular extrasystoles AV block, ventricular ectopy, ventricular systoles
Venlafaxine hydrochloride
Sinus tachycardia and bradycardia, QTc prolongation first degree AV block, bigeminy, bundle branch block
Mirtazapine
Sinus tachycardia/bradycardia, ventricular extrasystoles, bigeminy
Tricyclic antidepressants
Sinus/ventricular tachycardia, supraventricular tachyarrhythmias, atrial fibrillation, heart block, ↑PR, ↑QRS and ↑QT intervals, ST-T wave segment changes

Table 7. Cardiovascular drug-drug interactions with the newer SSRI antidepressants

Drug	Interaction
Citalopram hydrobromide	Weak inhibitory effect on CYP2D6, 1A2, and C19. ↑ levels of metoprolol: ± with warfarin, when combined can increase the INR. Erythromycin can ↑ citalopram hydrobromide concentration by inhibiting CYP 3A4.
Fluoxetine	May displace highly protein bound drugs ↑ blood levels of warfarin, digoxin; may inhibit cytochrome P4502D6 and P4502C9 activity ↑ plasma concentrations of type Ic antiarrhythmics (flecainide acetate, propafenone hydrochloride). Can cause hyponatremia, worse if combined with a loop diuretic (bumetanide, furosemide, torsemide). Can inhibit the metabolism of metoprolol/propranolol resulting in bradycardia, hypotension/heart failure. Use of β-blockers (sotalol, atenolol) is preferred. Can inhibit metabolism of HMG-Co reductase inhibitors (lovastatin/simvastatin) resulting in myositis/rhabdomyolysis.
Fluvoxamine	↑ warfarin raising plasma concentration/prothrombin time; can reduce clearance of theophylline, ↑ plasma level; can ↑ plasma concentration of propranolol. May inhibit activity of P4503A4, P4501A2, P4502C9 and P4503A4. Anecdotal reports of ↑ digoxin levels when used with warfarin. Diltiazem coadministration can cause bradycardia.
Paroxetine hydrochloride	Inhibitor of P4502D6. ↑ plasma concentrations of encainide hydrochloride, flecainide acetate, propafenone hydrochloride; possible interaction with warfarin, potentiating warfarin's effects without altering the PT; highly protein bound and can displace digoxin, propranolol, but no adverse effects seen. Can cause hyponatremia worsened with the use of loop diuretics.
Sertraline hydrochloride	May displace highly protein bound drugs (warfarin, digitoxin), ↑ free blood levels; may inhibit cytochrome P4502D6 (less than other SSRIs) ↑ plasma concentrations of type Ic antiarrhythmics (flecainide acetate, propafenone hydrochloride).

Adapted from Nurenberg JR, Frishman WH. Cardiovascular considerations with use of psychoactive medications. In: Frishman WH, Sonnenblick EH, editors. Cardiovascular pharmacotherapeutics. New York: McGraw Hill; 1997 p. 1046.

Table 8. Cardiovascular drug-drug interactions with newer antidepressants

Drug	Interaction
Mirtazapine	Mirtazapine itself is a substrate of CYP2D6, 1A2, 3A4. No potent inhibitory effect on these enzymes. Use of mirtazapine with central α_2 agonists may increase the risk of central nervous system depression.
Nefazodone hydrochloride	Highly protein bound, may cause $\uparrow$ free concentrations of other drugs. Can $\uparrow$ cilostazol (antiplatelet agent) levels. When added to digoxin, digoxin levels can $\uparrow$ 15–30%, monitored closely. Interact with HMG-Co A reductase inhibitors (lovastatin/simvastatin) as these are CYP3A4 substrates: rhabdomyolysis reported. Use pravastatin sodium/fluvastatin as they undergo little/no metabolism by CYP3A4. Nefazodone hydrochloride $\uparrow$ calcium channel blockers, hypotension should be monitored. Coadministration of nefazodone with dofetilide can $\uparrow$ the QT interval.
Trazodone hydrochloride	Caution $\uparrow$ risk of QT prolongation/ventricular arrhythmia with amiodarone and others medications (see Table 4). It can decrease the clotting times when used with warfarin; monitor clotting times or trazodone should be stopped.
Venlafaxine hydrochloride	Weak inhibitor of P4502D6 (clinical significance unknown). Can raise diastolic blood pressure 15 mm Hg (dose dependent effect) interfering with effects of antihypertensive medications.

Table 9. Drug-drug interactions involving tricyclic antidepressants

Exacerbates hypotension
α -methyl dopa
β -Adrenergic blockers
α -Adrenergic blockers
Clonidine hydrochloride
Diuretics
Nitrates
Angiotensin converting enzyme inhibitors
Angiotensin II receptor blockers
Calcium-channel blockers
Exacerbates hypertension
Sympathomimetics
(TCAs may decrease pressor response of dopamine)
Cardiotoxicity increased
Type I and III antiarrhythmic drugs
Thioridazine
Meseridazine
(Review Table 4)
Other effects
Tricyclics may increase the effects of warfarin
Tricyclics may block the effects of guanethidine monosulfate

Adapted from Nurenberg JR, Frishman WH. Cardiovascular considerations with use of psychoactive medications. In: Frishman WH, Sonnenblick EH, editors. Cardiovascular pharmacotherapeutics. New York: McGraw Hill; 1997 p. 1045.

References

1. Casey DE. Metabolic issues and cardiovascular disease in patients with psychiatric disorders. *Am J Med.* 2005 Apr;118 Suppl 2:15S-22S.
2. Feinstein RE. Cardiovascular effects of novel antipsychotic medications. *Heart Dis.* 2002 May-Jun;4(3):184-90.
3. Feinstein RE, Khawaja IS, Nurenberg JR, Frishman WH. Cardiovascular effects of psychotropic drugs. *Curr Probl Cardiol.* 2002 May;27(5):190-240.
4. Frassati D, Tabib A, Lachaux B, Giloux N, Dalery J, Vittori F, Charvet D, Barel C, Bui-Xuan B, Megard R, Jenoudet LP, Descotes J, Vial T, Timour Q. 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 Feb;49(2):100-5.
5. Gutgesell H, Atkins D, Barst R, Buck M, Franklin W, Humes R, Ringel R, Shaddy R, Taubert KA. Cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs: A statement for healthcare professionals from the Committee on Congenital Cardiac Defects, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 1999 Feb 23;99(7):979-82.
6. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation.* 2001 Oct 16;104(16):1894-8.
7. Shah SU, Iqbal Z, White A, White S. Heart and mind: (2) psychotropic and cardiovascular therapeutics. *Postgrad Med J.* 2005 Jan;81(951):33-40.
8. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 Feb;23(1):58-77.