

Utjecaj nekih psihofarmaka na krvni tlak

Pavo Filaković

Odjel za psihijatriju Opće bolnice Osijek

Izvorni znanstveni rad

UDK 616.12-008.331.1:615.214

Primljeno: 28. prosinca 1987.

Promjene krvnog tlaka pod utjecajem psihofarmaka česta su pojava na psihijatrijskim odjelima.

Cilj ovog istraživanja je ispitivanje utjecaja pojedinih psihofarmaka na krvni tlak standardiziranim postupkom koji omogućava praćenje promjena krvnog tlaka za vrijeme liječenja, pružanje podataka o učestalosti i ozbiljnosti te nuspojave i upućivanje na eventualne mogućnosti njene prevencije.

Schellongov test ortostatske hipotenzije bio je prikladna okosnica metode istraživanja.

Za istraživanje su odabrane dijagnostičke skupine bolesnika koji su primali slijedeće psihofarmake: diazepam, maprotilin, levomepromazin, kombinacija maprotilina i levomepromazina i flufenazin. Ortostatske promjene tlaka ocjenjivane su Schellongovim testom prije liječenja i 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22. i 25. dan tijekom liječenja, tj. dva puta tjedno.

Rezultati istraživanja potvrdili su kliničko značenje farmakogene ortostatske hipotenzije. Ona je zabilježena, bar prilikom jednog testiranja, u 49% bolesnika, a njeni simptomi ispoljili su se u 45% ispitivane skupine. Kolabiralo je 12 bolesnika. Po hipotenzivnoj moći posebno su se istakli levomepromazin i kombinacija ovog lijeka s maprotilinom.

Autor zaključuje da se radi o klinički značajnoj nuspojavi na koju se mora misliti prilikom primjene psihofarmaka. To je osobito važno za prva dva tjedna liječenja. Njena velika varijabilnost zahtijeva dužan oprez čak i prilikom primjene psihofarmaka slabe hipotenzivne moći.

Schellongov test, primijenjen prije i za vrijeme liječenja, zadovoljava potrebe kliničkog ocjenjivanja farmakogene ortostatske hipotenzije.

Ključne riječi: krvni tlak, utjecaj psihofarmaka

Sadašnji stadij razvoja psihofarmakologije karakterizira postojanje lijekova koji mogu izazvati vrlo specifične promjene psihičkih funkcija, ali po cijenu manje ili više izraženih nuspojava. Česta nuspojava je ortostatska hipotenzija. Njena učestalost i bremenitost mogućim posljedicama smatra se prihvatljivom cijenom za veliku blagodat od psihofarmaka. Psihijatri su zato u početku rijetko i s puno takta izvještavali o sporadičnim snažnim hipotenzivnim reakcijama i smrtnim ishodima uslijed primjene ovih lijekova.^{10, 13, 18, 22, 23}

Prvo obuhvatnije istraživanje o hipotenziji induciranoj psihofarmacima proveo je Jefferson 1974. godine. U uzorku od 61 bolesnika našao je 41% s ortostatskom hipotenzijom.¹²

Glassman i suradnici istražuju kliničke karakteristike ortostatske hipotenzije i općenito kardiocirkulatorne poremećaje inducirane antidepresivima. Prema nalazima ovih autora, pad sistoličkog tlaka pri stajanju za više od 35 mmHg (4,5 kPa) javit će se u 20% populacije pod tricikličkim antidepresivima, a rizik ozbiljnih posljedica dramatično raste s godinama starosti, te s koronarnom i cerebrovaskularnom insuficijencijom.^{6, 7, 8, 11}

Prednost antidepresiva druge generacije pred triciklicima je u blagosti ili odsutnosti nuspojava pri terapijskim dozama, međutim, bar za maprotilin danas postoji dovoljno dokaza da je u toksičnim koncentracijama jednako opasan kao i triciklici.^{1, 14, 16}

Poseban problem predstavlja primjena psihofarmaka u starosti. U ovoj dobnoj skupini čest je sindrom ortostatske hipotenzije i bez uzimanja psihofarmaka,¹⁰ a višestruka bolesna stanja i uzimanje različitih lijekova čine ovu dobnu skupinu posebno ugroženom.¹⁷ Starije osobe osjetljive su na uobičajene koncentracije lijekova u serumu, pa su kod njih nuspojave češće nego kod mladih. Stoga im psihofarmake u pravilu treba davati u manjim dozama, u većim vremenskim razmacima i pod pojačanim nadzorom.^{5, 9}

Za potrebe ovog istraživanja ortostatska hipotenzija je definirana kao pad sistoličkog tlaka pri stajanju za 2,5 kPa i više u odnosu na taj tlak pri ležanju.

Pod pojmom vrtoglavice obuhvaćene su sve subjektivne smetnje u vezi s hipotenzijom (vrtoglavica, mračenje pred očima, nestabilnost pri hodu, slabost itd).

Pod kolapsom se podrazumijevao nastup vidljivog bljedila, gubljenje ravnoteže i prekid mogućnosti kontakta s bolesnikom, tj. stanje koje bi bez intervencije slijedećih sekundi sigurno dovelo do pada bolesnika.

Cilj ovog istraživanja je ispitivanje utjecaja pojedinih psihofarmaka na krvni tlak standardiziranim postupkom koji omogućava praćenje promjena vrijednosti tog tlaka za vrijeme liječenja, pružanje podataka o učestalosti i ozbiljnosti ove nuspojave uz pojedine psihofarmake, te upućivanje na mogućnosti njene prevencije.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je provedeno na stotinu bolnički liječenih psihijatrijskih bolesnika u Općoj bolnici Osijek.

Bolesnici uvrštavani u istraživanje morali su pripadati jednoj od slijedećih dijagnostičkih kategorija: a) alkoholizam, b) depresivni sindrom (anksiozno-inhibirani oblik), c) akutna psihotična reakcija, d) depresivni sindrom (anksiozno-agitirani oblik) i e) paranoidna shizofrenija. Prema ovim dijagnostičkim kategorijama oni su primali fiksne dnevne doze psihofarmaka: a) diazepam 30 mg/dan, b) maprotilin 150 mg/dan, c) levomepromazin 150 mg/dan, d) kombinaciju maprotilina 150 mg/dan i levomepromazina 150 mg/dan i e) flufenazin 7,5 mg/dan. To su uobičajene dnevne doze koje se daju ovim bolesnicima. Bolesnici su uz to smjeli primiti samo po potrebi Nitrazepam 5 mg uveče i Biperiden 4 mg/dan prilikom pojave diskinezija.

Svi bolesnici bili su obaviješteni o bitnim činjenicama u vezi s istraživanjem i dali su svoj pristanak da u njemu sudjeluju.

U istraživanje nisu uvršteni bolesnici s konstitucionalnom ortostatskom hipotenzijom, s podacima o kraniocerebralnoj povredi, s bolešću kardiocirkulatornog sustava, jetre i bubrega, te bolesnici mlađi od 16 i stariji od 70 godina.

Protokol je zahtijevao da bolesnik prije početka istraživanja apstinira od svih lijekova najmanje tjedan dana. »Ispiranje« se po potrebi obavljalo na Odjelu.

Krvi tlak je mjereno živinim tlakomjerom marke »Banija«. Primijenjena je Schellongova metoda, koju je opisao i modificirao Beck^{2*} i to prije početka liječenja i dva puta tjedno za vrijeme liječenja (istraživanja). Istraživanje je trajalo 4 tjedna. Testiranja su obavljena utorkom i petkom između 8 i 10 sati, a lijekovi su bolesnicima dijeljeni u 7, 13 i 20 sati.

Prilikom svakog mjerenja bolesnike se pitalo o simptomima ortostatske hipotenzije.

Dobiveni rezultati izraženi su u apsolutnim vrijednostima, postocima, proporcijama, X^2 — vrijednošću, koeficijentom kontingencije i grafikonima. X^2 — vrijednost je smatrana značajnom na razini rizika manjoj od 5 i 1% ($p < 0,05$ i $p < 0,01$).

REZULTATI

Od 100 bolesnika, 45 se požalilo na vrtoglavicu bar jednom za vrijeme ispitivanja, a 12 ih je doživjelo kolaps. U hipotenzivnom stanju bilo je 49 bolesnika. Samo jedan kolaps dogodio se izvan eksperimentalne situacije, a svi ostali dogodili su se za vrijeme testiranja — u 7 bolesnika uz levomepromazin, a u 4 uz kombinaciju levomepromazina i maprotilina. Jedini kolaps izvan eksperimentalne situacije dogodio se uz fluphenazin.

Broj bolesnika s hipotenzivnim stanjem, vrtoglavicom i kolapsima, te njihove proporcije, prikazani su na **tablici 1**.

Prema danima liječenja, najveći broj vrtoglavica i kolapsa dogodio se prvih dana liječenja, a slijedećih dana je postepeno opadao (**tablica 2**).

U odnosu na spol, vrtoglavicu su dobile 23 bolesnice i 22 bolesnika, a kolabiralo je 6 bolesnica i 6 bolesnika (od ukupno 45 bolesnica i 55 bolesnika).

Analizom tablice kontingencije nije utvrđena povezanost vrtoglavice i kolapsa s određenim spolom, godinama starosti, visinom, tjelesnom težinom, prethodnim uzimanjem lijekova, a niti s ortostatskim padom tlaka prije početka liječenja. Usporedbom krvnog tlaka pri ležanju kod bolesnika koji su primali levomepromazin, a nisu kolabirali, i tog tlaka kod svih bolesnika koji su kolabirali u eksperimentalnoj situaciji, nije nađena značajna razlika.

Tablica 3. prikazuje odnos hipotenzivnih stanja i vrtoglavica. Povezanost je mala, ali statistički značajna ($X^2=17,65$; $p < 0,01$; $K=0,387$).

* Postupak prilikom izvođenja Schellongovog testa je slijedeći: 1. Bolesnik opušteno leži na leđima najmanje 10 minuta. Krvni tlak i puls mjere se sve dok se vrijednosti ne stabiliziraju. 2. Bolesnik ustaje u uspravan položaj. Ponovo se mjere krvni tlak i puls poslije 1, 3, 5, i 10. minute. 3. Bolesnik ponovo legne. Mjerenja se ponavljaju poslije 1, 3, i 5. minute.

TABLICA 1.

Eroj bolesnika s hipotenzivnim stanjima, vrtoglavicama i kolapsima prema vrsti psihofarmaka

Psihofarmak	Hipotenzivna stanja		Broj vrtoglavica		Broj kolapsa		N
	p	p	p	p	p	p	
Flufenazin	11	0,38	6	0,21	1	0,03	29
Levomepromazin	15	0,68	20	0,91	7	0,32	22
Diazepam	8	0,38	6	0,29	—	—	21
Maprotilin	8	0,38	6	0,29	—	—	21
Maprotilin + Levomepromazin	7	1,00	7	1,00	4	0,57	7

TABLICA 2.

Eroj vrtoglavica i kolapsa prema danima tijekom liječenja

DANI MJERENJA	1.	4.	8.	11.	15.	18.	22.	25.
VRTOGLAVICA	33	27	22	17	12	17	17	12
KOLAPS	8	6	3	3	1	—	—	—

TABLICA 3.

Odnos broja bolesnika s hipotenzivnim stanjem i broja bolesnika sa doživljenim vrtoglavicama

HIPOTENZIVNO STANJE	VRTOGLAVICA			
	DA	NE	Ukupno	
	DA	33	16	49
	NE	12	39	51
Ukupno	45	55	100	

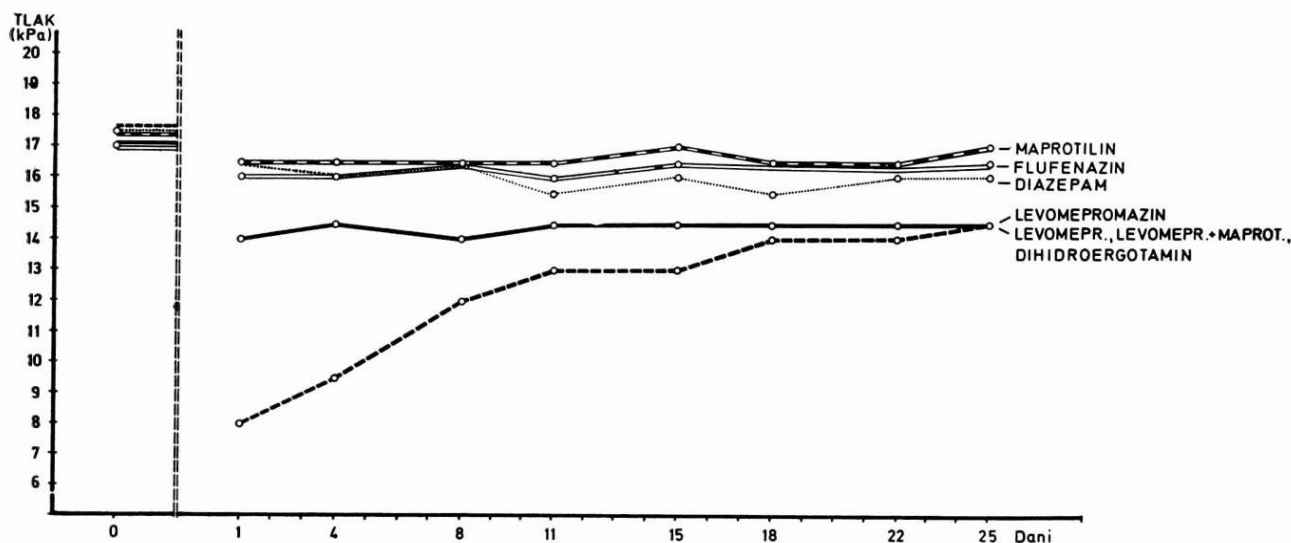
$$X^2 = 17,65 \quad p < 0,01; \quad K = 0,387$$

Broj bolesnika u kojih je ustanovljeno hipotenzivno stanje, nešto je veći od broja bolesnika s vrtoglavicom, ali je još upadnije što je čak 16 bolesnika u hipotenzivnom stanju bilo bez vrtoglavice, dok ju je 12 imalo i bez hipotenzivnog stanja. Promjene prosječnog najnižeg sistoličkog tlaka pri stajanju i prosječnog najvišeg pulsa pri stajanju za vrijeme ispitivanja, prikazane su na **slikama 1. i 2.** Po hipotenzivnoj moći izdvaja se levomepromazin sam i kombinacija ovog lijeka s maprotilinom.

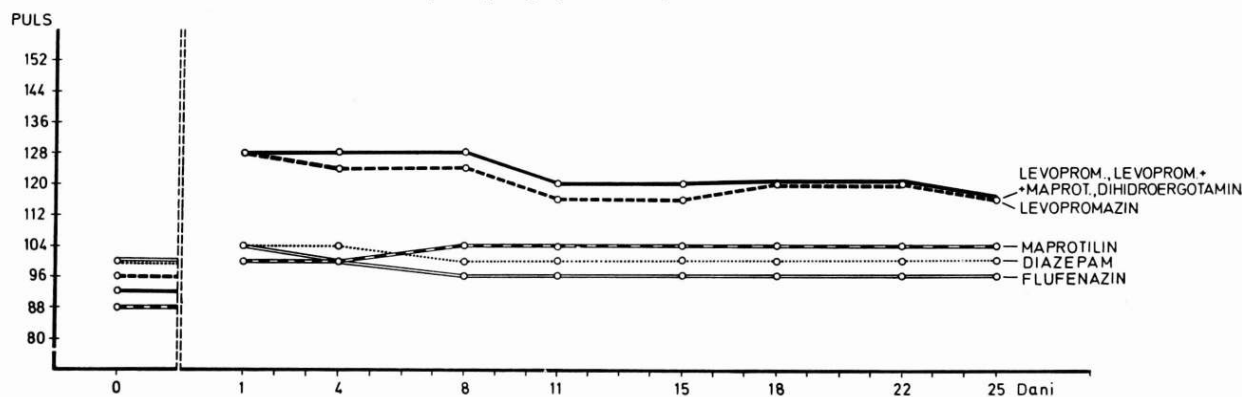
RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja teško su usporedivi s onima u literaturi, jer se ovdje nije radilo o običnom praćenju promjena krvnog tlaka uz terapiju psihofarmacima, nego o višekratnom testiranju bolesnika — ortostatsko opterećenje prije i tijekom liječenja psihofarmacima Schellongovom metodom. Rezultatski, najbliži je Jeffersonov izvještaj¹² o 41% hipotenzija (18% simptomatskih) u 61 bolesnika, koji su bili podvrgnuti ortostatskom opterećenju tokom tri minute, a ispitivanje po bolesniku trajalo je 72 sata. Za razliku od ovog kontroliranog prospektivnog ispitivanja, jedno retrospektivno ispitivanje otkrilo je samo 14% hipotenzija u populaciji psihijatrijskih bolesnika jednog psihijatrijskog odjela⁴. Uzimajući u obzir stanovite razlike u zastupljenosti određenih dijagnostičkih kategorija u uzorku, te vrsti i dozi lijeka, vjerojatno je većoj učestalosti hipotenzija u prikazanom istraživanju pridonijelo produženo ortostatsko opterećenje (10 minuta) i produženo trajanje istraživanja po bolesniku (4 tjedna). Potrebno je naglasiti da su se sve simptomatske hipotenzivne reakcije, koje su bolesnici doživljavali izvan testne situacije, mogle reproducirati navedenim testom, a dio njih mogao se izazvati samo opisanim testom. To upućuje na moguću detektorsku i posredno preventivnu ulogu Schellongovog testa — pravovremeno otkrivena i adekvatno liječena latentna ortostatska hipotenzija vjerojatno neće postati manifestna u slučaju uobičajenih fizioloških stresova.

Prema rezultatima ovog istraživanja, učestalost vrtoglavice pada na polovicu početne vrijednosti krajem drugog tjedna, a kolapsi također prestaju



SLIKA 1.
Prosječni najniži sistolički tlak u stajanju tijekom liječenja pojedinim psihofarmacima.



SLIKA 2.
Prosječni maksimalni puls u stajanju tijekom liječenja pojedinim psihofarmacima.

u to vrijeme. Zato se prva dva tjedna liječenja psihofarmacima, barem za ispitivanu skupinu lijekova, mogu uzeti kao kritični u pogledu opasnosti od ortostatske hipotenzije. Na ispitivanoj skupini bolesnika nije se moglo dokazati da se farmakogena ortostatska hipotenzija može predvidjeti na osnovi ortostatskog pada tlaka prije liječenja, kao što su to pokazali Glassman i suradnici.⁷ Nije se mogla dokazati ni povezanost češće i ozbiljnije hipotenzije sa starijom dobi, kako se u literaturi navodi^{8, 9, 11, 17, 19}. Istina, u citiranoj literaturi hipotenzija se ni ne povezuje s godinama starosti nego s pridruženim bolestima, degenerativnim promjenama i višestrukum primjenom lijekova, a takvi bolesnici nisu uključivani u istraživanje.

Usporedba hipotenzivnih stanja i vrtoglavice pokazala je da među njima postoji mala, ali statistički značajna povezanost ($K=0,387$). Razlika između objektivnog nalaza hipotenzivnih stanja i doživljenih vrtoglavica može se objasniti placebo učinkom³ i osvjedočenom varijabilnošću ove nuspojave, koju je još 1959. godine uočio Kaplan.¹³

Po hipotenzivnoj moći izdvaja se levomepromazin sam ili u kombinaciji s maprotilinom. Kombinacija je izazivala relativno najčešće i najveće padove tlaka u stajanju — veće nego li se moglo očeki-

vati na osnovi njihovih pojedinačnih hipotenzivnih učinaka — što upućuje na moguću interakciju ova dva lijeka. Interakcija s porastom koncentracija lijekova u serumu dokazana je za kombinaciju fenotiazina i tricikličkih antidepresiva.²¹ Ostali psihofarmaci (diazepam, maprotilin, fluphenazin) nisu izazivali klinički značajne promjene tlaka iako je kod svih zabilježen njegov blagi pad, a registrirane su i povremene vrtoglavice. Ovaj nalaz u skladu je s izvještajima u literaturi.^{15, 20} Da i tako neznatne promjene mogu biti pod određenim okolnostima klinički značajne, najbolje govori kolaps bolesnice pod djelovanjem Fluphenazina. Da li će u datom trenutku mogućnost simptoma ortostatske hipotenzije dobiti pozitivan ili negativan predznak, ovisi o nizu činitelja. To naravno vrijedi samo onda kada je hipotenzivna moć psihofarmaka neznatna pa do izražaja dolazi samo uz podršku drugih činitelja koji dodatno opterećuju mehanizme kontrole tlaka.

ZAKLJUČCI

Farmakogena ortostatska hipotenzija vrlo je varijabilna, ali klinički značajna nuspojava. Ona se može pravilno procijeniti jedino mjerenjem krvnog

tlaka pri ležanju i stajanju — prije i za vrijeme liječenja psihofarmacima.

Na osnovi izmjerenih vrijednosti tlaka pri ležanju, ne može se predvidjeti ni neposredno predstojeći kolaps.

Test ortostatske tolerancije prema Schellongu zadovoljava potrebe kliničkog ispitivanja utjecaja psihofarmaka na krvni tlak. Osjetljivost testa može se iskoristiti za otkrivanje latentnih hipotenzivnih stanja u cilju poduzimanja pravodobnih preventivnih mjera.

Prilikom liječenja psihofarmacima krvni tlak bi trebalo pratiti stalno, a najmanje prva dva tjedna liječenja, jer je u tom razdoblju ortostatska hipotenzija najizrazitija i najčešća. To se ne odnosi na tricikličke antidepressive koji ovim istraživanjem nisu obuhvaćeni.

Prema hipotenzivnoj moći izdvaja se Levomepromazin i kombinacija ovog lijeka s Maprotilinom. Maprotilin i Fluphenazin imaju neznatnu hipotenzivnu moć, ali kod vegetativno labilnih ili insuficijentnih osoba mogu izazvati simptomatske hipotenzivne reakcije. Krvni tlak je zato potrebno pratiti prilikom davanja svih psihofarmaka.

LITERATURA

1. *Abinader EG.* QT prolongation and torsades de pointes ventricular tachycardia produced by maprotiline. *Am J Cardiol* 1984; 53(4):654.
2. *Beck D.* Vegetative Untersuchungen, Therapie und Diagnose der Erschöpfungsdepressionen. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1962;90:370-91.
3. *Bohaček N.* Psihofarmakologija. U: Medicinska enciklopedija, Dopunski svezak. Zagreb, Jugoslavenski leksikografski zavod 1974; 554-62.
4. *Bokun P, Jamnicki J.* Kardiovaskularni incidenti u terapiji psihofarmacima. *Srp Arh* 1980;108:649-55.
5. *Duraković Z.* Primjena lijekova u starijoj dobi. *Liječ Vjesn* 1984;106(11-12):482-5.
6. *Glassman AH.* Cardiovascular Effects of Tricyclic Antidepressants. *Ann Rev Med* 1984;35:503-11.
7. *Glassman AH, Bigger JT, Giardiana EV, Kantor SJ, Perel JM, Davies M.* Clinical characteristics of Imipramine-induced Orthostatic Hypotension. *Lancet* 1979;1:468-72.
8. *Glassman AH, Bigger JT.* Cardiovascular Effects of Therapeutic Doses of Tricyclic Antidepressants: a review. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38(7):815-20.
9. *Goldberg PB, Roberts J.* Pharmacologic Basis for Developing Rational Drug Regimens for Elderly Patients. *Med Clin North Am* 1983;67(2):315-31.
10. *Hollister LE, Kosek JC.* Sudden Death During Treatment with Phenothiazine Derivates. *JAMA* 1965;192:1035-8.
11. *Hui KK.* Hypertensive Crisis Induced by Interaction of Clonidine with Imipramine. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31(3):164-5.
12. *Jefferson JW.* Hypotension from Drugs: Incidence, Peril, Prevention. *Dis Nerv Syst* 1974;35:66-71.
13. *Kaplan NM.* Hypotension as a Complication of Promazine Therapy. *Arch Int Med* 1959;203:219-23.
14. *Knudsen K, Heath A.* Effects of self poisoning with maprotiline. *Br Med J (Clin Res)* 1984;228:601-3.
15. *Loos-Vranić V, Kovačić V, Dolista V, Stojanović-Frank E.* Rezultati multicentričnog pokusa maprotilinom (Ladiomil) provedenog u psihijatrijskim ambulantama. U: Suvremeni pristup farmakoterapiji depresija. Mjesto maprotilina u psihofarmakološkom liječenju. Psihijatrijska sekcija ZLH, Pliva i Ciba-Geigy Zagreb 1981;73-80.
16. *Parker J, Lehmeier H.* Maprotiline poisoning: A Case of Cardiotoxicity and Myoclonic Seizures. *J Clin Psychiatry* 1984;45(7): 312-4.
17. *Robbins AS, Rubenstein LZ.* Postural hypotension in the Elderly. *J Am Geriatr Soc* 1984;32(10):769-74.
18. *Rosati D.* Hypotensive Side Effects of Phenothiazine and Their Management. *Dis Nerv Syst* 1964;25:366-9.
19. *Smith SA, Fasler JJ.* Age related changes in autonomic function: relationship with postural hypotension. *Age Ageing* 1983; 12(3):206-10.
20. *Varagić V, Vrhovac B.* Farmakoterapijski priručnik, Gotovi lijekovi, 2. izd. Zagreb, Zavod za organizaciju zdravstva, Centar za lijekove 1985.
21. *Vrhovac B, Simić D.* Interakcije lijekova. *Libelli Medici.* Zagreb 1980.
22. *Witton K.* Orthostatic Hypotension Secondary to Psychotropic Drugs. *Dis Nerv Syst* 1961;22:189-92.
23. *Yelin G, Gralnick A.* Near Fatality in Phenothiazine Therapy. *Dis Nerv Syst* 1968;29:702-4.

Abstract

INFLUENCE OF SEVERAL PSYCHOTROPIC DRUGS ON BLOOD PRESSURE

Pavo Filaković

Department of Psychiatry, General Hospital Osijek

Changes in blood pressure under the influence of psychotropic drugs are frequent occurrence in psychiatric wards.

The aim of the study was to test the influence of psychotropic drugs on patients' blood pressure by a procedure which would allow a follow-up of changes, give data about the frequency and about seriousness of this side-effect as well as indicate the possibility of its prevention.

Schellong's test of orthostatic tolerance seemed the most appropriate method.

Patients were classified into five groups according to the psychotropic drugs they were taking: Diazepam, Maprotilin, Levomepromazin, a combination of Levomepromazin and Maprotilin and Fluphenazin. The orthostatic changes of the blood pressure were estimated by Schellong's test before the

treatment and at the 1st, 4th, 8th, 11th, 15th, 18th, 22nd and 25th day during the treatment.

The results obtained confirmed the clinical significance of the orthostatic hypotension. It was found at least once in 49 per cent in the case tested and its symptoms in 45 per cent. Twelve patients collapsed. Levomepromazin and its combination with Maprotilin provoked very frequent and severe hypotension showing the greatest hypotensive power.

The author concluded that changes in blood pressure are very important clinical side-effects we should think of when applying psychotropic drugs. It is especially important during the first two weeks. The great variety of this side-effect deserves caution even when using psychotropic drugs of small hypotensive power. Schellong's test applied before and during the treatment fulfilled the need of clinical estimation of the pharmacogenic orthostatic hypotension.