

Kardiologiczne powikłania leków przeciwdepresyjnych

Cardiac complications of antidepressants

Anna Zdanowicz^{1A,B,D,E,F}, Piotr Wierzbński^{2A,B,D,F,G}

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi

²Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi

Praca finansowana z Zadania Badawczego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Nr 502-03/5 -062-02/502-54-062

Streszczenie

Zaburzenia depresyjne są niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Są również czynnikiem ryzyka zgonu u pacjentów chorujących na chorobę niedokrwinną serca. Nowoczesne leki przeciwdepresyjne takie jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI) zwiększyły bezpieczeństwo terapii pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, głównie poprzez swój korzystniejszy profil działań niepożądanych. Mimo tego nie są wolne od wad i pewne ryzyko kardiologicznych działań niepożądanych istnieje, co potwierdzają doniesienia naukowe.

Słowa kluczowe: SSRI, SNRI, zaburzenia rytmu, odstęp QTc

Abstract

Depressive disorders are an independent risk factor for coronary heart disease. There are also a risk factor for death in patients suffering from ischemic heart disease. Modern antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and selective noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) increase the safety of therapy in patients with depressive disorders, mainly through its favorable profile of adverse effects. Although they are not free from defects, and some risk of cardiac side effects exist, as confirmed by scientific reports.

Key words: SSRI, SNRI, heart arrhythmias, QTc interval

Wprowadzenie

Depresja jest częstą chorobą, która współistnieje u osób z chorobami układu krążenia. Wystąpienie depresji u osób chorujących na choroby serca istotnie pogarsza ich przebieg, zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowych i negatywnie wpływa na współpracę z pacjentem [1, 2].

Pojawienie się na rynku nowych leków przeciwdepresyjnych stworzyło perspektywę lepszego leczenia zaburzeń depresyjnych. Leki przeciwdepresyjne I generacji, mimo wszystkich swoich zalet mają jednak dość istotne działania niepożądane, głównie z zakresu układu krążenia. Skuteczność terapeutyczna leków nowej generacji jest podobna, choć opierając się na metaanalizach można powiedzieć, że escitalopram, sertralina, wenlafaksyna i mirtazapina mają pewną przewagę nad pozostałymi lekami [3].

Wybór konkretnego leku często jest uzasadniony mechanizmem działania lub występowaniem działań niepożądanych, szczególnie tych, które dotyczą układu sercowo-naczyniowego. W związku z tym autorzy pracy postanowili opisać wpływ leków z grupy Selektywnych Inhibitorów Wychwyty Zwrotnego Serotoniny (SSRI) i Selektywnych Inhibitorów Wychwyty Zwrotnego No-

radrenaliny (SNRI) na układ krążenia, a w szczególności na zaburzenia rytmu i przewodnictwa.

SSRI i SNRI są najczęściej wybieranymi lekami przeciwdepresyjnymi głównie z powodu korzystnego profilu działania, efektywności i słabego wpływu na układ krążenia. W porównaniu z lekami trójpierścieniowymi dużo rzadziej powodują działania ze strony układu sercowo-naczyniowego, są również bezpieczniejsze w przypadku ich przedawkowania, także intencjonalnego. Do istotnych i potencjalnie groźnych działań niepożądanych zalicza się m.in. zespół serotoninergiczny, napad padaczkowy oraz kardiotoxyczność [4].

Leki indukujące wystąpienie nagłego zgonu sercowego (NZS) lub arytmii komorowych (VA - ventricular arrhythmia) najczęściej poprzez wydłużenie odstępu QTc stanowią dość istotny problem dla klinicystów. Uniwersytet w Arizonie wymienił ponad 90 dotychczas dostępnych grup leków, których przyjmowanie może wydłużać odstęp QTc [5]. Szacuje się, że wśród psychiatrycznych pacjentów częstość występowania wydłużonego QTc wynosi aż 8% [6].

Potencjalnie niebezpieczne zaburzenia rytmu

Torsade de pointes (TdP) to zagrażający życiu, wywołujący niestabilność hemodynamiczną wielo-

kształtny częstoskurcz komorowy, który wiąże się z wydłużonym odstępem QT i jest zwykle wywołany przez przedwczesne pobudzenie komorowe pojawiające się po związaniu z wydłużeniem cyklu serca wzrostem amplitudy fali U. Przedłużone epizody częstoskurczu mogą się przekształcić w migotanie komór. Wydłużony odstęp QT, wzrost amplitudy fali U zależne od wydłużenia cyklu serca, różnokształtne przedwczesne pobudzenia komorowe lub bigeminia komorowa często poprzedzają wystąpienie różnokształtnych par

oraz serii złożonych z 3 lub więcej pobudzeń przedwczesnych [7].

Odstęp QT przypada na okres repolaryzacji komór. Nagłe wydłużenie odstępu QT można zaobserwować w wielu sytuacjach klinicznych i objawia się ono omdleniami lub stanami przedomdleniowymi. Może również skutkować nagłym zgonem z powodu wielokształtnego częstoskurczu komorowego (TdP). Czynniki ryzyka, w przypadku których może dojść do wydłużenia QT opisano w tabeli nr 1 [8].

Tabela 1. Niefarmakologiczne czynniki ryzyka wystąpienia wydłużonego QT

Czynniki ryzyka	Komentarz
Uszkodzenie mięśnia sercowego	Zawał serca, niewydolność serca, kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego.
Choroby OUN	Krwiaki wewnątrzmozgowe, tętniak OUN, nowotwór OUN.
Zaburzenia elektrolitowe	Hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia.
Hipotermia	W zapisie EKG wydłużeniu ulega PQ i QT oraz poszerzają się zespoły QRS. Zwolnieniu ulega rytm serca, mogą wystąpić przedwczesne pobudzenia komorowe i nadkomorowe, migotanie przedsionków i komór.
Uszkodzenie wątroby	Utrudniony metabolizm leków i hormonów.
Guz chromochłonny	
Płeć żeńska	Częstoskurcz zdarza się częściej u kobiet, 7 na 10 osób z TdP to kobiety.

Zasady pomiaru odstępu QT

Odstęp QT należy mierzyć od początku zespołu QRS do końca załamka T. W analizie należy uwzględnić wszystkie odprowadzenia, a do porównania z zakresem wartości prawidłowych wybrać najdłuższy pomiar. Uzyskanie dobrego pomiaru zależy od trafnego odnalezienia końca załamka T, co jest dobrze znanym problemem elektrokardiologii. Do monitorowania odstępu QT u danego chorego powinno się wybrać odprowadzenie standardowego 12-odprowadzeniowego EKG, w którym koniec załamka T jest najwyraźniejszy. Odstęp QT jest zwykle najdłuższy w odprowadzeniu przedsercowym V₃ lub V₄, przypuszczalnie dlatego że odprowadzenia te znajdują się najbliżej serca i stąd amplituda załamków T jest duża. Do mierzenia odstępów QT powszechnie się używa odprowadzenia II i jeśli chory ma prawidłową oś załamka T, to w odprowadzeniu tym widać wyraźny dodatni załamek T. Ponadto jeśli są obecne fale U, to są one zwykle oddzielone od załamków T w odprowadzeniu II i jest możliwy pomiar raczej QT niż QT_u. Niezależnie od wyboru odprowadzenia do monitorowania czynności serca u danego chorego ważny jest seryjny pomiar QT zawsze w tym samym odprowadzeniu. Podczas monitorowania chorego w celu wykrycia polekowego wydłużenia odstępu QT lekarz powinien udokumentować QTc w historii choroby chorego za pomocą wydruku obrazującego rytm serca przed podaniem leku i co najmniej 8 godzin po jego podaniu. Dodatkowo powinno się udokumentować QTc przed zwiększeniem i po zwiększeniu dawki leku [7].

Do obliczenia odstępu QT skorygowanego najczęściej korzysta się ze wzoru Bazetta ($QT_c = QT/(RR)^{1/2}$). Należy pamiętać, że wzór Bazetta można stosować w zakresie częstotliwości rytmu 50-100/min, ponieważ przy szybszych rytmach wynik QTc jest nadinterpretowany, a w wolniejszych niedoszacowany. W związku z tym, przy częstości pracy serca <50/min lub >100/min należy stosować wzory Fredericia ($QT_c = QT/(RR)^{1/3}$) lub Hodgesa ($QT_c = QT \text{ zmierzone} + 1,75 \times (\text{częstotliwość rytmu serca} - 60)$) [9,10].

Żaden z tych wzorów nie uwzględnia jednak indywidualnych różnic pomiędzy pacjentami, nie dotyczy sytuacji z ekstremalnie wysokimi lub niskimi wartościami HR, przez co w niektórych sytuacjach są mniej wiarygodne. Również mają słabą przydatność do monitorowania zmian długości odcinka QT w zatruciach polekowych, w tym indukowanych lekami antydepresyjnymi. W takich sytuacjach proponuje się korzystać z nomogramów opracowanych przez Fossa i wsp., którzy proponują przedstawienie zależności odcinka QT względem RR w sposób graficzny. Porównanie stosowania wzoru Bazetta i nomogramu ukazuje znaczne rozbieżności wyników pomiędzy stosowaniem każdej z metod. Dotychczas szeroko stosowany wzór Bazetta dawał dużo fałszywie dodatnich wyników, co powodowało nadmierną ostrożność, niepotrzebnie dłuższe monitorowanie chorych, a przez to dłuższe nieuzasadnione pobyty w szpitalu oraz trudności w identyfikacji tych pacjentów, którzy byli realnie zagrożeni wystąpieniem arytmii. Szczególnie duże rozbieżności dotyczyły tych osób, u których HR mieścił się w granicach 30 –

60/min, u nich nomogram był zdecydowanie czulszą metodą oceny ryzyka [11].

Szacuje się, że prawidłowe wartości QTc dla mężczyzn wynoszą <430ms, dla kobiet <450ms. Za odstęp wydłużony uważa się odstęp >450ms u mężczyzn oraz >470ms dla kobiet. Wydłużenie QTc powyżej 500ms podnosi istotnie ryzyko wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu głównie TdP. Najczęściej jednak TdP stwierdzano wśród pacjentów z QTc wynoszącym między 600-649ms [12].

Mechanizm powstawania TdP

Opierając się na hipotezach katecholaminergicznym w depresji dochodzi do deficytu transmisji w zakresie trzech głównych układów przekaźnikowych: serotoninergergicznego, noradrenergicznego, dopaminergicznego. Powolne obniżanie tych transmittorów zaczyna bardziej mobilizować układ współczulny co ostatecznie wprowadza go w stan ciągłego pobudzenia, a to ma swoje konsekwencje w funkcjonowaniu pozostałych narządów [13].

Ośrodki autonomicznego układu nerwowego mieszczą się w mózgowiu i rdzeniu kręgowym. W podwzgórzu, układzie limbicznym i w korze mózgowej odbywa się integracja jego czynności, dzięki czemu podlega on wpływom czynników psychicznych, sygnałów z dośrodkowych włókien autonomicznych oraz gruczołów wydzielania wewnętrznego. Obwodową część układu współczulnego tworzą neurony przedzwojowe i zazwojowe. Neurony przedzwojowe biorą początek w rogach bocznych rdzenia kręgowego w segmentach Th1–Th5 i tworzą następnie odpowiednio nerw sercowy szyjny górny, środkowy i dolny oraz nerwy sercowe piersiowe – od części piersiowej pnia współczulnego (Th1–Th4). W zwojach szyjnych i gwiaździstym łączą się z włóknami zazwojowymi, tworząc splot sercowy [14].

W sercu pomiędzy powierzchnią warstwy komórek podnasierdziowych i podwiersiowych znajdują się warstwy pośrednie oraz komórki M zdolne do relatywnie dysproporcjonalnego wydłużania potencjału poprzez redukcję opóźnionego wolnego prostowniczego prądu potasowego (I_{Ks}), opóźnionego prostowniczego prądu o szybkiej aktywacji (I_{Kr}), dośrodkowego potasowego prądu prostującego (I_{K1}), lub jako wynik nasilenia przepływu prądu wapniowego (I_{Ca}), bądź późnego prądu sodowego (I_{Na}). To dysproporcjonalne wydłużenie potencjału zwykle leży u podstaw wydłużenia czasu trwania odstępu QT w powierzchniowym zapisie EKG, określającym odstęp czasowy między depolaryzacją i repolaryzacją komór. Stany kliniczne, które powodują redukcję w zakresie prądu I_{Kr} lub nasilenie późnego prądu I_{Na} , prowadzą do preferencyjnego wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego komórek M. Wydłużenie czasu trwania odstępu QT jest konsekwencją powyższego zjawiska i prowadzi z kolei

do bardzo nierównomiernego wydłużania repolaryzacji co nazywamy przezścienną dyspersją okresu repolaryzacji (TDR - transmural dispersion of repolarization), co powoduje powstanie ranliwego okienka podczas okresu repolaryzacji, a to wiąże się bezpośrednio z mechanizmami tworzenia fal nawrotnych (reentry). Obserwowana redukcja w zakresie siatki prądów odpowiedzialnych za okres repolaryzacji predysponuje także do powstawania indukowanej przez wczesne potencjały następne aktywności wyzwalanej komórek M oraz komórek Purkiniego, co prowadzi do wytwarzania dodatkowych pobudzeń, które mogą powodować wyzwalanie arytmii typu TdP, jeżeli wystąpią w okresie ranliwym [15].

W warunkach wzmożonej aktywności układu adrenergicznego dochodzi do zwiększenia dyspersji repolaryzacji, co stwarza warunki do powstania zaburzeń rytmu [14].

Leki przeciwdepresyjne a zaburzenia rytmu

Citalopram

Citalopram jest najszerzej rozpowszechnionym lekiem z grupy SSRI zarejestrowanym do leczenia depresji w ponad 70 krajach u ponad 30 milionów ludzi na świecie [16]. W kwietniu 2011 roku Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (US Food and Drug Administration - FDA) ogłosiła występowanie związku pomiędzy dawką leku, a wydłużonym odstępem QT, w związku z czym ograniczono dawkowanie citalopramu do maksymalnej dobowej dawki 40mg [17]. Niecały rok później ograniczenie to zastrzyła jeszcze bardziej dla osób po 60 roku życia oraz osób przyjmujących równolegle inny lek będący inhibitorem cytochromu P450 izoenzymu 2C19, którzy to nie powinni przyjmować dawek dobowych większych niż 20mg [18]. Citalopram jest lipofilny, łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego, jego czas półtrwania wynosi około 36 godzin, maksymalne stężenie osiąga już po 2 godzinach od podania doustnego [19]. Metabolizowany przede wszystkim przez cytochrom P-450 (CYP) i jego wątrobowe izoenzymy CYP3A4, CYP2C19 i w mniejszej części przez CYP2D6. Główny metabolit to demethylcitalopram (DCT), który jest dalej stopniowo metabolizowany przez izoenzym CYP2D6 do mniejszego metabolitu didemethylcitalopramu (DDCT). U ludzi, niezmienną formą citalopramu jest dominującą postacią leku w surowicy, podczas metabolizmu jego metabolity stanowią odpowiednio 1/2 i 1/10 stężenia leku [20]. Citalopram będąc selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny w małym stopniu wychwytuje zwrotnie norepinefrynę i dopaminę. Oprócz tego wiąże się z receptorami histaminowymi z powinowactwem podobnym do klomipraminy i w tym zakresie różni się od innych SSRI. Ma też małe powinowactwo do receptorów muskarynowych i adrenergicznych, z czego mogą wynikać pewne działania niepożądane, np. zaparcia, niedociśnienie ortostatyczne [21].

Citalopram przyjęty w zbyt dużych dawkach może wydłużyć odczep QT w EKG. Umiarkowane wydłużenie nie zawsze jest związane z rozwinięciem arytmii komorowej typu torsade de points (TdP), jednakże jej wystąpienie jest obarczone dużą śmiertelnością. Pojawienie się TdP po citalopramie jest rzadkie, ale dobrze udokumentowane. Uważa się, że po przedawkowaniu tylko 1 osoba na 13 rozwija ryzykowne wydłużenia odcinka QT [22]. Do oceny prawdopodobieństwa rozwinięcia się toksycznego działania leku wymagana jest obserwacja chorego oraz ocena związku pomiędzy przyjętą dawką, stężeniem leku, a pojawieniem się pierwszych objawów. W następstwie przyjęcia zbyt dużej dawki jako pierwszy narząd narażony jest centralny układ nerwowy, na drugim miejscu znajdują się powikłania kardiologiczne skutkujące efektem proarytmicznym. Jednym z ważniejszych markerów zmian w zapisie ekg jest odczep QT. Jego wydłużenie zwiększa ryzyko wystąpienia TdP, a ta może być bezpośrednią przyczyną nagłego zgonu sercowego. Zażycie pojedynczej dawki węgla aktywnego, tj. 50g w zawiesinie, przynosi kliniczne korzyści w postaci redukcji wydłużonego odcinka QT, zmniejsza frakcję absorpcji o 22%, zwiększa klirens o 72%. Co więcej, spadek stężenia leku następuje szybciej niż wynikało by to z zapisu ekg (zmiany w ekg utrzymują się dłużej). Dodatkowo węgiel aktywowany redukuje prawdopodobieństwo ujawnienia nieprawidłowej kombinacji QT-RR, co również u 60% osób wiąże się ze zwiększoną częstością wystąpienia TdP [22, 23].

Zażycie pojedynczej dawki węgla aktywowanego powinno być ograniczone tylko do sytuacji, gdy jest to niezbędne, ponieważ w nieuzasadnionych przypadkach zmniejsza efekt terapeutyczny leku [24]. Badanie Geoffroy'a przeprowadzone na 62 pacjentach wykazało, że węgiel aktywowany powinien otrzymywać tylko te osoby, które wzięły ≥ 600 mg citalopramu. Największe korzyści są osiągnięte, gdy został włączony w przeciągu 4 godzin od przedawkowania. Ci pacjenci, którzy zażyli citalopram w dawce ≥ 1000 mg, powinni być dodatkowo monitorowani. Ponadto badanie wykazało, że jeśli odczep QT u monitorowanego pacjenta przez 13 godzin od momentu przedawkowania leku jest w granicach normy, monitorowanie można zakończyć, bo prawdopodobieństwo rozwinięcia TdP po tym okresie czasu wynosi $<1\%$. Autorzy publikacji zauważyli, że maksymalna długość odcinka QT po przedawkowaniu citalopramu jest osiągnięta po 7,8 godziny, ale czas ten ulega skróceniu, a maksymalna wartość QT zmniejszeniu po podaniu węgla aktywowanego. Monitorowanie jest również zalecane gdy pacjent wziął ≥ 600 mg citalopramu i nie otrzymał węgla aktywowanego w przeciągu 4 godzin. Indywidualnie należy je rozważyć u osób powyżej 41 roku życia, z czynnością serca >95 uderzeń na minutę lub z towarzyszącymi innymi objawami zatrucia [25]. Jednakże Catalano i wsp. przedstawili opis przypadku 21-letniej pacjentki, która zaprezentowała

objawy wydłużonego odcinka QTc w okresie dłuższym niż 13 godzin po wzięciu 400mg citalopramu. Zostało to wytłumaczone faktem negatywnego działania metabolitu citalopramu. Metabolit citalopramu DDCT ma właściwości kardiotoksyczne i to on odpowiada za wydłużanie odcinka QT. Kiedy stężenie DDCT wzrasta, wydłużeniu ulega odcinek QT. Największe stężenie DDCT występuje między 6,6 – 7,3 godziną od przyjęcia dawki leku, jednak w pewnych okolicznościach metabolizm może ulegać spowolnieniu, a czas osiągnięcia maksymalnego stężenia wydłużeniu, w związku z czym objawy pojawiają się później niż się ich spodziewa. W opisywanym przypadku wpływ na spowolnienie metabolizmu mogło mieć równoczesne leczenie aripiprazolem oraz obecność alkoholu we krwi w chwili przyjęcia do szpitala [26]. Podobna sytuacja została opisana przez Tarabar'a i wsp. W tym przypadku u 36 – letniej pacjentki po przyjęciu 3000mg citalopramu doszło do wyżej opisywanych zmian w ekg dopiero po 33 godzinach [27]. Istnieje możliwość spowodowania wydłużenia odcinka QT u pacjentów przyjmujących dawki terapeutyczne leku. Citalopram jest metabolizowany m.in. przez izoenzym 2D6 cytochromu P450, który może podlegać indywidualnym zmiennościom genetycznym i u około 2% ludzi powoduje ultraszybkie metabolizowanie citalopramu do jego kardiotoksycznego metabolitu DDCT znacznie zwiększając jego stężenie w surowicy i powodując objawy przedawkowania. Faktem tym tłumaczy się również dlaczego citalopram częściej niż inne SSRI powoduje wydłużenie odcinka QT [28].

Należy pokreślić, że citalopram wiąże się z kanałami potasowymi I_{Kr} kodowanymi przez gen hERG, w wyniku czego dochodzi do hamowania przepływu potasu z kardiomiocytów, co skutkuje wydłużeniem fazy repolaryzacji [29, 30]. W terapeutycznych dawkach korzystny i bezpieczny profil citalopramu może być zapewniany przez równoczesne hamowanie kanałów wapniowych typu-L, co może mieć prewencyjne działanie zabezpieczające przed wystąpieniem TdP [27, 31].

Escitalopram

Jest jednym z nowszych selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Jest najbardziej selektywny z całej swojej grupy. Powszechnie przepisywany lek przeciwdepresyjny. Najczęściej opisywane efekty uboczne leczenia są dobrze tolerowane, łagodne i tymczasowe, co jest ważne w terapii osób w depresji z próbami samobójczymi w przeszłości [32]. Jednym z działań niepożądanych jest bradykardia występująca u ok. 11% pacjentów [33]. Liczne doniesienia sugerują, że najpoważniejszym klinicznym efektem leczenia może być zdolność wydłużania odcinka QT w ekg, a to z kolei może spowodować rozwinięcie się groźnej dla życia arytmii TdP. Istotnym problemem jest brak możliwości jednoznacznego określenia dawki, której przekroczenie mogłoby spowodować pojawienie

niem się arytmii. Gorp i wsp. włączyli do badania grupę 78 pacjentów po przedawkowaniu escitalopramu i zauważyli, że ryzyko wydłużenia odstępu QTc w ekg było większe, gdy przyjęta dawka leku była >200mg. Podanie 1 jednostki węgla aktywowanego (SDAC), tj. 50g, zaleca się dopiero gdy pacjent wziął >300mg leku. Jeżeli pacjent nie dostał SDAC albo dostał, ale wzięta dawka escitalopramu była >400mg dodatkowo badacze zalecają monitorowanie przez okres 12h lub do czasu, aż punkt zależności pomiędzy zmierzonym odcinkiem QT a czynnością serca (HR) będzie poniżej linii odcięcia na nomogramie [34].

Czas $T_{1/2}$ escitalopramu wynosi 27 – 32h. W równoważnych dawkach jest on 2 razy silniejszy od citalopramu [35], którego jest S-enancjomerem, rozkładanym do głównego metabolitu s-DCT przez CYP3A4, a ten do mniejszego s-DDCT przez CYP2C19. Niezmieniona forma escitalopramu jest postacią dominującą w surowicy krwi, s-DCT stanowi około jednej trzeciej, a forma s-DDCT jest niemierzalna u ludzi [36]. Dla porównania citalopram jest racemiczną mieszaniną s- i r-enancjomeru, jego efekt leczniczy wynika tylko z obecności formy s, który prawdopodobnie jest ograniczana poprzez allosteryczne oddziaływania na transporter serotoniny formy r-enancjomeru [37]. Ogólny profil farmakologiczny, farmakokinetyczny i toksykologiczny escitalopramu jest podobny jak citalopramu, dlatego objawy przedawkowania obu leków mogą być bardzo do siebie podobne [38]. Badanie przeprowadzone na 795 osobach z ośrodka zatruc wykazało, że escitalopram wydaje się być dużo mniej toksyczny niż citalopram nawet po znacznym przedawkowaniu [39]. Nie zmienia to faktu, że są opisywane przypadki, kiedy do wydłużenia QTc dochodziło po umiarkowanym przedawkowaniu escitalopramu [40], a nawet w chwili przyjmowania dawek terapeutycznych [41]. Zjawiska te są tłumaczone możliwością nałożenia się na siebie kilku różnych czynników ryzyka powodujących wydłużenie odstępu QT [29], zmiennością genetyczną w obrębie CYP2D6 skutkującą ultraszybkim metabolizmem leku do jego mniejszego, kardiotoxycznego metabolitu s-DDCT [36] lub faktem, że mniejszy metabolit s-DDCT może mieć większy potencjał kardiotoxyczny niż racemiczny DDCT w równoważnej dawce [40].

Podsumowując, ryzyko wydłużenia odstępu QTc po escitalopramie jest podobne jak dla citalopramu, ale zdecydowanie rzadziej rozwijał istotne dla życia następstwa [33, 39]. Uważa się, że taka sytuacja istnieje po spożyciu dawek wybitnie ponadterapeutycznych [42].

Sertralina

Sertralina jest uważana za najbezpieczniejszy i najlepiej przebadany lek antydepresyjny dla pacjentów obciążonych kardiologicznie. Badania randomizowane SADHART (The Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial) pokazały jej bezpieczeństwo i

znaczną wartość u pacjentów po zawale, u których obserwowano zmniejszenie śmiertelności i częstości pojawiania się dodatkowych incydentów sercowo – naczyniowych. Co więcej jej ordynowanie pacjentom po zawale bez depresji zapobiegało występowaniu groźnych dla życia zdarzeń [43, 44]. Proponuje się stosować ją również u stabilnych pacjentów z niedokrwinną chorobą serca bez klinicznych objawów depresji przygotowywanych do implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD). Takie postępowanie zmniejsza częstość występowania dodatkowych pobudzeni komorowych, korzystnie wpływa na niektóre parametry dotyczące lewej komory i przede wszystkim poprawia jakość życia [45].

Najprawdopodobniej sertralina odgrywa ochronną rolę w patofizjologii niewydolności serca i procesie arytmogenezy za pomocą sprzężenia z receptorami białka G, udziału w funkcji mitochondriów, uwalnianiu cytokin prozapalnych, stymulacji układu współczulnego, a także poprzez wewnątrzkomórkową wymianę wapnia [45]. Uważa się, że nie ma niekorzystnego wpływu na ekg, typowe kardiologiczne objawy, które mogą wystąpić podczas terapii dotyczą <1% pacjentów i mogą obejmować niespecyficzny ból w klatce, dławicę piersiową, uczucie kołatania serca, nieznaczne nadciśnienie, hipotonię ortostatyczną, jednak powszechnie jest traktowana jako lek bez znaczącego wpływu na wartości RR i HR zarówno w pozycji poziomej jak i pionowej [46].

Opisano 1 przypadek przedawkowania sertraliny w celach samobójczych. Przyjęta dawka wynosiła 2250mg, po której zaobserwowano wydłużenie odcinka QTc. Parametr ten wrócił do normy po zaprzestaniu brania leku. Po kilku dniach, z powrotem włączono sertralinę do leczenia w terapeutycznych dawkach i nie obserwowano już wydłużenia QT [47].

Wykazano, że sertralina ma też działanie przeciwplatekcyjne, dlatego u niektórych osób może powodować krwawienia. Stosowana równolegle z aspiryną i/lub kłopidogrelem może nasilać ich działanie, co może być traktowane jako pożądany efekt terapeutyczny, choć nie u wszystkich pacjentów [48]. Sertralina może być stosowana u pacjentów, u których wcześniej dochodziło do wydłużania odcinka QTc po innych lekach przeciwdepresyjnych lub u osób z podwyższonym ryzykiem wystąpienia arytmii komorowych [49].

Paroksetyna

Poza właściwościami hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny paroksetyna posiada również pewną aktywność antagonistyczną wobec receptorów muskarynowych i cholinergiczných. W pewnym stopniu wychwytuje zwrotnie norepinefrynę. W ten sposób tłumaczy się, dlaczego może powodować tachykardię nawet u 12% pacjentów [50]. W innym badaniu głównym objawem niepożądanym była bradykardia [51].

Generalnie, paroksetyna jest uważana za bezpieczny lek o korzystnym profilu kardiologicznym, który utrzymuje się nawet przy stosowaniu dużych dawek oraz w sytuacjach przedawkowania [52, 53], mimo pojedynczych doniesień o możliwym potencjale wydłużającym odcinek QT [29, 54]. Pojawiły się doniesienia o problemie wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego dzieci, których matki w czasie ciąży przyjmowały paroksetynę [55, 56].

Fluoksetyna i fluoksamina

Brak jest doniesień o szkodliwym i niekorzystnym wpływie fluoksetyny na mięsień sercowy i układ krążenia. Znane są tylko pojedyncze opisy przypadków wydłużenia odcinka QTc [57, 58], w tym również w przypadku stosowania terapii skojarzonej [59], a nawet u dziecka urodzonego przez matkę przyjmującą fluoksaminę [60]. Najczęstszym powikłaniem jest bradykardia [61], w sytuacji przedawkowania, tj. przyjęcia >1500mg opisywano tachykardię zatokową, trigeminię komorową, rytmy węzłowe [62, 63].

Podobna sytuacja dotyczy fluoksaminy, która również jest uważana za lek o bezpiecznym wpływie na układ sercowo-naczyniowy [64], co więcej możliwe że wywiera na niego korzystny wpływ poprzez receptor sigma-1 [65]. Terapia nie jest związana ze znanymi zmianami w zapisie ekg, 5% pacjentów jako powikłanie terapii może mieć bradykardię, 1% tachykardię, ponadto może wystąpić nadciśnienie tętnicze lub hypotensja, omdlenia, bardzo rzadko udar [46]. Był również opisany 1 przypadek, wystąpienia zespołu Brugadów po leczeniu fluoksaminą, ale nie została rozstrzygnięta kwestia czy to lek był powodem jego wystąpienia czy tylko czynnikiem spustowym [66].

Wenlafaksyna i duloksetyna

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI) mogą wpływać negatywnie na niewydolność serca u wcześniej stabilnych pacjentów. Prawdopodobnie jest to związane ze wzrostem stężenia norepinefryny w układzie krążenia i tkankach obwodowych w wyniku wychwyty zwrotnego, co może negatywnie wpływać na układ współczulny poprzez receptory β -adrenergiczne, skutkując zwiększeniem ciśnienia i częstości pracy serca, a to z kolei może doprowadzać do niedokrwienia mięśnia sercowego, stabilnej dławicy piersiowej czy pogłębienia niewydolności serca. Zdolność zwrotnego wychwyty norepinefryny występuje w dawkach >300mg dla wenlafaksyny i >60mg dla duloksetyny [67].

Wenlafaksyna i duloksetyna mają większy potencjał niż SSRI. Oba mają znaczną aktywność dopaminergiczną, cholinergiczną, adrenergiczną, histaminergiczną, glutaminergiczną i opioidową, oba też hamują oksydazę monoaminową [67].

Wenlafaksyna może powodować wydłużenie odcinka QTc, ale jak do tej pory nie została opisana sytu-

acja, by wydłużenie odcinka QTc było powikłane wystąpieniem arytmii [68, 69, 70]. Do innych zmian w ekg, które mogą wystąpić w wyniku stosowania SNRI możemy zaliczyć: blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB), blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa (LAH), LAH+RBBB jednocześnie, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia (AV I), poszerzenie zespołu QRS >120ms – jest to zależne od stosowanej dawki leku i może się pojawić gdy wynosi ona >5g [71]. Przy suplementacji dawek >5,5g Fangio i wsp. opisali przypadek powikłany ostrą niewydolnością serca [72], natomiast opisywane konsekwencje zażycia dawek >8g związane były z wystąpieniem drgawek oraz zespołu serotoninergicznego [73, 74]. Dodatkowo wenlafaksyna może spowodować zwiększenie progu defibrylacji u pacjentów po wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora (ICD) [75]. Dlatego, podczas terapii wenlafaksyną u tych pacjentów powinno być prowadzone monitorowanie ciśnienia tętniczego, czynności pracy serca oraz ekg [76].

Wydaje się, że wenlafaksyna nie powinna być stosowana u osób ze stwierdzonym organicznym uszkodzeniem serca lub jawnymi klinicznie zaburzeniami rytmu oraz u osób z nieustabilizowanym nadciśnieniem tętniczym.

W przypadku duloksetyny nie były opisywane przypadki wydłużenia odcinka QT, ani wystąpienia arytmii. Rzadko w dawkach do 400mg/d stosowanie duloksetyny może być związane z nieznacznym wzrostem ciśnienia tętniczego oraz czynności pracy serca [77]. Również raptowne zaprzestanie leczenia jest związane z małym wzrostem czynności pracy serca i przemijającymi zaburzeniami snu [46]. Sprawdzono jaki jest wpływ duloksetyny przyjmowanej w dawkach ponadterapeutycznych, okazało się, że jest to związane tylko ze wzrostem ciśnienia tętniczego i czynności pracy serca, które samoistnie wracają do wartości wyjściowych w ciągu 2 dni od zaprzestania leczenia [78].

Podsumowanie

Leki przeciwdepresyjne nowej generacji, takie jak SSRI i SNRI są dobrze opisaną, udokumentowaną i dość bezpieczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi. Należy podkreślić, że depresja jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Obecność depresji jest również czynnikiem ryzyka zgonu u pacjenta cierpiącego z powodu choroby niedokrwiennej serca [79].

Mimo bezpiecznego profilu receptorowego, a poprzez to dość bezpiecznego profilu działań niepożądanych należy podkreślić, że również w tej grupie leków ryzyko powikłań kardiologicznych istnieje. U chorych z dodatnim wywiadem co do chorób sercowo-naczyniowych, zwłaszcza tych z zaburzeniami rytmu, niestabilną chorobą wieńcową, trudnym do kontroli nadciśnieniem tętniczym należy zwrócić uwagę, na monitorowanie parametrów ekg. Rozpoczęcie leczenia lub zwiększanie

dawek preparatów o możliwym działaniu proarytmicznym, powinno być związane z monitorowaniem QT. Jeśli stwierdzi się wydłużenie QTc >0,5s, należy odstawić odpowiedzialny za to lek i kontynuować monitorowanie EKG do czasu eliminacji leku z ustroju i stwierdzenia skracania się QTc. U nielicznych chorych z wydłużeniem QT w wywiadach, u których włączenie takich leków ocenia się jako niezbędne, można zalecić monitorowanie czynności serca w warunkach szpitalnych [7].

Piśmiennictwo

1. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., Silbershatz H., Kannel W.B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837-47.
2. Lallukka T., Ferrie J.E., Rahkonen O., Shipley M.J., Pietiläinen O., Kivimäki M., Marmot M.G., Lahelma E. Change in economic difficulties and physical and mental functioning: Evidence from British and Finnish employee cohorts. *Scand J Work Environ Health*. 2013 Apr 22. pii: 3366.
3. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Geddes J.R., Higgins J.P., Churchill R., Watanabe N., Nakagawa A., Omori I.M., McGuire H., Tansella M., Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373: 746-758.
4. Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A., Whyte I.M. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42(3): 277-85.
5. Arizona Center for Education and Research on Therapeutics and The Critical Path Institute. [Accessed 05/19/2010] QT drug lists by risk group. <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>
6. Alvarez P.A., Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects, *Curr Drug Saf*. 2010 Jan; 5(1): 97-104.
7. Monitorowanie elektrokardiograficzne w warunkach szpitalnych Stanowisko American Heart Association na podstawie: Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings An American Heart Association Scientific Statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young, Drew B.J., Califf R.M., Funk M., Kaufman E.S., Krucoff M.W., Laks M.M., Macfarlane P.W., Sommargren C., Swiryn S., Van Hare G.F. *Circulation*, 2004; 110: 2721-2746, *Medycyna Praktyczna* 2005/05 str. 27-42
8. Wierzbński P., Zboralski K., Orzechowska A., Florkowski A., Gątecki P., Niepożądane działania kardiologiczne leków przeciwpsychotycznych - doniesienia wstępne, *Curr Probl Psychiatry* 2011; 12(1): 19-23
9. Karjalainen J., Viitasalo M., Manttari M., Manninen V., Relation Between QT Intervals and Heart Rates From 40 to 120 beats/min in Rest Electrocardiograms of Men and a Simple Method to Adjust QT Interval Values, *J Am Coll Cardiol*. 1994 Jun; 23(7): 1547-53.
10. Aytemir K., Maarouf N., Gallagher M.M., Yap Y.G., Waktare J.E., Malik M., Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise electrocardiograms, *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999 Sep; 22(9): 1397-401.
11. Waring W.S., Graham A., Gray J., Wilson A.D., Howell C., Bateman D.N. Evaluation of a QT nomogram for risk assessment after antidepressant overdose, *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Dec; 70(6):881-5.
12. Bednar M.M., Harrigan E.P., Anziano R.J., Camm A.J., Ruskin J.N. The QT interval. *Prog Cardiovasc Dis*, 2001; 43(Suppl 1): 1-45.
13. Chen S., Duan Q., Tang K., Zhao D., Xu Y., Serotonin and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a possible therapeutic role for SSRIs? *Cardiovasc J Afr*. 2010 Jul-Aug; 21(4):225-8.
14. Biernacka E.K., Lewostronne współczulne odnerwienie serca w leczeniu opornych zaburzeń rytmu serca zależnych od katecholamin, *Post Kardiol Interw* 2011; 7, 1 (23): 61-64
15. Gawiński Ł, Przestrzenna dyspersja okresu repolaryzacji wywołana działaniem leków, *Folia Cardiologica Excerpta* 2008, tom 3, nr 10, 477-502, przedruk z Antzelevitch C., Drug-induced spatial dispersion of repolarization, *Cardiol J*. 2008; 15(2): 100-121.
16. Nemeroff C.B. Overview of the safety of citalopram, *Psychopharmacol Bull* 2003; 37(1):96-121.
17. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). *MedWatch*, 2011. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm.
18. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. *MedWatch*, 2011. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm.
19. Worm K., Dragsholt C., Simonsen K., Kringsholm B., Citalopram concentrations in samples from autopsies and living persons. *Int J Legal Med* 1998; 111:188-90
20. Howland R.H. A critical evaluation of the cardiac toxicity of citalopram: part 1, *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2011 Nov; 49(11): 13-6.
21. Tan J.Y., Levin G.M. Citalopram in the treatment of depression and other potential uses in psychiatry, *Pharmacotherapy* 1999; 19: 675-89.
22. Isbister G.K., Friberg L.E., Stokes B., Buckley N.A., Lee C., Gunja N., Brown S.G., MacDonald E., Graudins A., Holdgate A., Duffull S.B. Activated charcoal decreases the risk of QT prolongation after citalopram overdose, *Ann Emerg Med*. 2007 Nov; 50(5):593-600, 600.e1-46.
23. Friberg L.E., Isbister G.K., Duffull S.B. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of QT interval prolongation following citalopram overdoses, *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Feb; 61(2): 177-90.
24. Bond G.R. The role of activated charcoal and gastric emptying in gastrointestinal decontamination: a state-of-the-art review. *Ann Emerg Med* 39: 273-286
25. Isbister G.K., Friberg L.E., Duffull S.B. Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in management of QT abnormalities after citalopram overdose, *Intensive Care Med*. 2006 Jul; 32(7): 1060-5.
26. Catalano G., Catalano M.C., Epstein M.A., Tsambiras P.E. QTc interval prolongation associated with citalopram

- overdose: a case report and literature review, *Clin Neuropsychopharmacol.* 2001 May-Jun; 24(3):158-62.
27. Tarabar A.F., Hoffman R.S., Nelson L. Citalopram overdose: late presentation of torsades de pointes (TdP) with cardiac arrest, *J Med Toxicol.* 2008 Jun; 4(2):101-5
 28. Beach S.R., Celano C.M., Noseworthy P.A., Januzzi J.L., Huffman J.C. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications, *Psychosomatics.* 2013 Jan-Feb; 54(1): 1-13.
 29. Wenzel-Seifert K., Wittmann M., Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes, *Dtsch Arztebl Int.* 2011 Oct; 108(41): 687-93.
 30. Sala M., Vicentini A., Brambilla P., Montomoli C., Jogia J.R., Caverzasi E., Bonzano A., Piccinelli M., Barale F., De Ferrari G.M. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy, *Ann Gen Psychiatry.* 2005 Jan 25; 4(1):1.
 31. Deshmukh A., Ulveling K., Alla V., Abuissa H., Airey K. Prolonged QTc interval and torsades de pointes induced by citalopram, *Tex Heart Inst J.* 2012; 39(1):68-70.
 32. Yuksel F.V., Tuzer V., Goka E. Escitalopram intoxication, *Eur Psychiatry.* 2005 Jan; 20(1):82.
 33. van Gorp F., Whyte I.M., Isbister G.K., Clinical and ECG effects of escitalopram overdose, *Ann Emerg Med.* 2009 Sep; 54(3): 404-8.
 34. van Gorp F., Duffull S., Hackett L.P., Isbister G.K. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of escitalopram in overdose and the effect of activated charcoal, *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Mar; 73(3): 402-10.
 35. Murdoch D., Keam S.J. Escitalopram: A review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2005; 65: 2379-404.
 36. Howland R.H. A question about the potential cardiac toxicity of escitalopram, *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2012 Apr; 50(4): 17-20.
 37. Sanchez C., Bogeso K.P., Ebert B., Reines E.H., Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl).* 2004; 174:163-176.
 38. Drewes P., Thijssen I., Mengel H. A single-dose, crossover pharmacokinetic study comparing racemic citalopram (40 mg) with the S-enantiomer of citalopram (escitalopram, 20 mg) in healthy male volunteers. Poster presented at the Annual Meeting of the New Clinical Data Evaluation Unit (NCDEU), Phoenix (AZ) USA. 2001; 29 May-1 June.
 39. Hayes B.D., Klein-Schwartz W., Clark R.F., Muller A.A., Miloradovich J.E. Comparison of toxicity of acute overdoses with citalopram and escitalopram. *J Emerg Med* 2010; 39:44-8.
 40. Scharko A.M., Schumacher J. Prolonged QTc interval in a 14-year-old girl with escitalopram overdose, *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008 Jun; 18(3):297-8.
 41. Tseng P.T., Lee Y., Lin Y.E., Lin P.Y. Low-dose escitalopram for 2 days associated with corrected QT interval prolongation in a middle-aged woman: a case report and literature review, *Gen Hosp Psychiatry.* 2012 Mar-Apr; 34(2): 210.e13-5.
 42. Baranchuk A., Simpson C.S., Methot M., Gibson K., Strum D. Corrected QT interval prolongation after an overdose of escitalopram, morphine, oxycodone, zopiclone and benzodiazepines, *Can J Cardiol.* 2008 Jul; 24(7): e38-40.
 43. Glassman A.H., O'Connor C.M., Califf R.M., Swedberg K., Schwartz P., Bigger J.T. Jr., Krishnan K.R., van Zyl L.T., Swenson J.R., Finkel M.S., Landau C., Shapiro P.A., Pepine C.J., Mardekian J., Harrison W.M., Barton D., McIvor M. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 2002; 288 (6): 701-709.
 44. Glassman A.H., Bigger J.T., Gaffney M., Van Zyl L.T. Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement, *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Sep; 64(9): 1025-31.
 45. Leftheriotis D., Flevari P., Ikonomidis I., Douzenis A., Liapis C., Paraskevaidis I., Iliodromitis E., Lykouras L., Kremastinos D.T. The role of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline in nondepressive patients with chronic ischemic heart failure: a preliminary study, *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010 Oct; 33(10):1217-23.
 46. Fernandez A., Bang S.E., Srivathsan K., Vieweg W.V. Cardiovascular side effects of newer antidepressants, *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007 Sep; 7(3):305-9,
 47. de Boer R.A., van Dijk T.H., Holman N.D., van Melle J.P. QT interval prolongation after sertraline overdose: a case report, *BMC Emerg Med.* 2005 Jul 19; 5:5
 48. Serebruany V.L., Glassman A.H., Malinin A.I., Nemeroff C.B., Musselman D.L., van Zyl L.T., Finkel M.S., Krishnan K.R., Gaffney M., Harrison W., Califf R.M., O'Connor C.M. Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial Study Group, Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation* 2003; 108: 939-44
 49. Jiang W., O'Connor C., Silva S.G., Kuchibhatla M., Cuffe M.S., Callwood D.D., Zakhary B., Henke E., Arias R.M., Krishnan R. SADHART-CHF Investigators, Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with CHF (SADHART-CHF): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for major depression with congestive heart failure. *Am Heart J* 2008; 156:437- 444
 50. Hyttel J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9 (Suppl 1): 19-26.
 51. Pae C.U., Kim J.J., Lee C.U., Lee S.J., Chul-Lee C.L., Paik I.H., Provoked bradycardia after paroxetine administration, *Gen Hosp Psychiatry.* 2003 Mar-Apr; 25(2):142-4.
 52. Leonard C.E., Bilker W.B., Newcomb C., Kimmel S.E., Hennessy S. Antidepressants and the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Sep; 20(9): 903-13.
 53. Okayasu H., Ozeki Y., Fujii K., Takano Y., Saeki Y., Hori H., Horie M., Higuchi T., Kunugi H., Shimoda K. Pharmacotherapeutic determinants for QTc interval prolongation in Japanese patients with mood disorder, *Pharmacopsychiatry.* 2012 Nov; 45(7): 279-83.
 54. Inamitsu T. Psychopharmacological treatment of patients complicated with cardiovascular disease, *Nihon Rinsho.* 2012 Jan; 70(1): 73-7.
 55. Bérard A., Sheehy O., Damase-Michel C., Crespin S. Paroxetine use during pregnancy and perinatal outcomes including types of cardiac malformations in Quebec and

- France: a short communication, *Curr Drug Saf.* 2012 Jul; 7(3): 207-10.
56. Einarson A. Paroxetine use in pregnancy and increased risk of heart defects: Evaluating the evidence, *Can Fam Physician.* 2010 Aug; 56(8): 767-8.
57. Wilting I., Smals O.M., Holwerda N.J., Meyboom R.H., de Bruin M.L., Egberts T.C. QTc prolongation and torsades de pointes in an elderly woman taking fluoxetine. *Am J Psychiatry* 2006 Feb; 163(2): 325
58. Rajamani S., Eckhardt L.L., Valdivia C.R., Klemens C.A., Gillman B.M., Anderson C.L., Holzem K.M., Delisle B.P., Anson B.D., Makielski J.C., January C.T. Drug-induced long QT syndrome: hERG K⁺ channel block and disruption of protein trafficking by fluoxetine and norfluoxetine. *Br J Pharmacol.* 2006 Nov; 149(5): 481-9
59. Nykamp D.L., Blackmon C.L., Schmidt P.E., Roberson A.G. QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine, and fluoxetine. *Ann Pharmacother.* 2005 Mar; 39(3): 543-6
60. Dubnov G., Fogelman R., Merlob P. Prolonged QT interval in an infant of a fluoxetine treated mother. *Arch Dis Child.* 2005 Sep; 90(9): 972-3.
61. Upward J.W., Edwards J.G., Goldie A., Waller D.G. Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 26: 399-402.
62. Fisch C. Effect of fluoxetine on the electrocardiogram, *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 42-4.
63. Borys D.J., Setzer S.C., Ling L.J., Reisdorf J.J., Day L.C., Krenzelok E.P. Acute fluoxetine overdose: a report of 234 cases. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 115-20.
64. Orlando R., De Martin S., Andrighetto L., Floreani M., Palatini P. Fluvoxamine pharmacokinetics in healthy elderly subjects and elderly patients with chronic heart failure, *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Mar; 69(3): 279-86.
65. Bhuiyan S., Tagashira H., Fukunaga K. Crucial interactions between selective serotonin uptake inhibitors and sigma-1 receptor in heart failure, *J Pharmacol Sci.* 2013 Mar 20; 121(3): 177-84.
66. Stirnimann G., Petitprez S., Abriel H., Schwick N.G. Brugada syndrome ECG provoked by the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine, *Europace.* 2010 Feb; 12(2): 282-3.
67. Colucci V.J., Berry B.D. Heart failure worsening and exacerbation after venlafaxine and duloxetine therapy, *Ann Pharmacother.* 2008 Jun; 42(6): 882-7
68. Kokan L., Dart R.C. Life threatening hypotension from venlafaxine overdose. *Ann. Emerg. Med.* 1996; 27(6): 815.
69. Howell C., Wilson A.D., Waring W.S. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 192-7
70. Letsas K., Korantzopoulos P., Pappas L., Evangelou D., Efremidis M., Kardaras F. QT interval prolongation associated with venlafaxine administration. *Int J Cardiol* 2006; 109: 116-7.
71. Isbister G.K. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose, *Br J Clin Pharmacol.* 2009 May; 67(5): 572-6.
72. Fangio P., De Jonghe B., Appéré-De-Vecchi C., Lachérade J.C., Terville J.P., Outin H., Dagorn J. Acute heart failure associated with venlafaxine poisoning. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 210-1.
73. Peano C., Leikin J.B., Hanashiro P.K. Seizures, ventricular tachycardia, and rhabdomyolysis as a result of ingestion of venlafaxine and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 704-8.
74. Bosse G.M., Spiller H.A., Collins A.M. A fatal case of venlafaxine overdose. *J Med Toxicol* 2008; 4: 18-20.
75. Carnes C.A., Pickworth K.K., Botolato N.A., Raman S.V. Elevated defibrillation threshold with venlafaxine therapy. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1095-8.
76. Johnson E.M., Whyte E., Mulsant B.H., Pollock B.G., Weber E., Begley A.E., Reynolds C.F. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression, *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006 Sep; 14(9): 796-802
77. Nemeroff C.B., Schatzberg A.F., Goldstein D.J., Detke M.J., Mallinckrodt C., Lu Y., Tran P.V., Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36: 106-32.
78. Derby M.A., Zhang L., Chappell J.C., Gonzales C.R., Callaghan J.T., Leibowitz M., Ereshefsky L., Hoelscher D., Leese P.T., Mitchell M.I. The effects of supratherapeutic doses of duloxetine on blood pressure and pulse rate. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 384-93.
79. Berkman L.F., Blumenthal J., Burg M., Carney R.M., Catellier D., Cowan M.J., Czajkowski S.M., DeBusk R., Hosking J., Jaffe A., Kaufmann P.G., Mitchell P., Norman J., Powell L.H., Raczynski J.M., Schneiderman N. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICHD), Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial, *JAMA.* 2003 Jun 18; 289(23): 3106-16.