

DEPRESE, KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY A NEŽÁDOUCÍ KARDIOVASKULÁRNÍ ÚČINKY ANTIDEPRESIV - II. ČÁST

MUDr. Ivo Paclt, CSc.¹, MUDr. Jaroslav Slavíček, CSc.², MUDr. Jiří Charvát, CSc.³,
PhDr. Jakub Florian¹

¹Psychiatrická klinika I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

²Fyziologický ústav I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

³Interní klinika II. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha Motol

Sdělení podává přehled vztahů mezi depresivními poruchami a kardiovaskulárním onemocněním (ischemická porucha srdeční, infarkt myokardu a náhlá cévní mozková příhoda, částečně i hypertenzní choroba). Článek dále diskutuje kardiovaskulární účinky jednotlivých antidepresiv a lithia. Podrobně se zabývá vhodnou léčbou deprese u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. V závěru diskutuje možnost predikce kardiovaskulárních rizik antidepresivní léčby tricyklickými antidepresivy (parametr QTc, plazmatické hladiny tricyklických antidepresiv, QTc disperze, EKG mapování). Článek je rozdělen do dvou částí, v minulé části jsme se zabývali vztahem deprese a kardiovaskulárního systému. V této části diskutujeme problematiku antidepresiv a kardiovaskulárního systému.

Klíčová slova: deprese a kardiovaskulární onemocnění, ischemická choroba srdeční, náhlá cévní mozková příhoda, arytmie hypertenzní choroba, etiopatogenetické vztahy, kardiotoxicita, lithium, tricyklická antidepresiva, inhibitory reuptaku serotoninu, hladiny tricyklických antidepresiv, QTc interval, QTc disperze, EKG mapování.

DEPRESSION, CARDIOVASCULAR DISEASE AND UNDESIRABLE CARDIOVASCULAR SIDE - EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS - PART 2ND

The article gives a brief outline of the relationships between depressive disorders and cardiovascular disease (ischemic heart disease, myocardial infarction, stroke and partly, hypertension disease). The cardiovascular effects of some antidepressants and lithium are discussed. The article specifically deals with the suitable treatment of depressive patients suffering from cardiovascular disease. The possibility for the prediction of the cardiovascular risk of antidepressive treatment by tricyclic antidepressants (measurement of QTc, plasmatic level of tricyclic antidepressants, QTc dispersion, ECG mapping) is then discussed.

Key words: depression and cardiovascular disease, ischemic heart disease, stroke, cardiac arrhythmia, hypertension disease, aetiopathogenetic relationships, cardiotoxicity, lithium, tricyclic antidepressants, serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants levels, QTc interval, QTc dispersion, ECG mapping.

Depresivní syndrom je v psychiatrické praxi velmi častý. Antidepresiva (tricyklická antidepresiva, selektivní blokátory vychytávání serotoninu, inhibitory MAO, atd.) jsou často používána též u mnoha jiných indikací (např. psychogenní poruchy příjmu potravy, obsese, enuréza, atd.).

Všechna antidepresiva ovlivňují v různém rozsahu kardiovaskulární aparát (tabulka 1). Nežádoucí účinky na srdce jsou popsány zejména u *tricyklických antidepresiv* (TCA) (1, 5, 7). Prodlužují nitrokomorové vedení. Běžné terapeutické hladiny TCA mohou ovlivňovat převodní srdeční systém na periferii v tzv. Hiss-Purkyňových zónách, ev. na přechodu specializovaného vodivého systému (P-vl.) na vlastní buňky pracovního myokardu (tzv. P-V junctions). Na běžném EKG se to projevuje prodlouženým trváním QRS komplexu. Trvání QRS komplexu nad 140 ms může být jedním z projevů blokady Tawarových ramének. Atrioventrikulární blokáda 1. stupně se vyskytuje u 70 % mladých pacientů léčených TCA při koncentracích 350 ng/ml v krevním séru ve srovnání s 3 % při hladinách pod 350 ng/ml (14). Při nerovnoměrné aktivaci a repolarizaci komor může dojít ke komorové arytmií, tachykardii, fibrilaci a k syndromu náhlé srdeční smrti (8). Navíc je tento účinek manifestován *prodloužením QT a refrakterní periody*.

Tzv. chinidin-like efekt může být při běžných terapeutických koncentracích TCA (150–200 ng/ml) v séru pře-

kryt antimuskarinním účinkem (atropinu podobný efekt), který se projevuje ponejvíce tachykardií. Z hlediska membránového účinku TCA ovlivňují Na-K pumpu (4, 6, 31). Dále jsou popisovány v souvislosti s nerovnoměrnou repolarizací komor nespecifické změny ST intervalu (denivelace) a změny tvaru i polarit vlny T (17, 26).

Navíc se popisuje posturální hypotenze po podání TCA, kterou ještě umocňuje současné podávání diuretik, metyldopy, alfa-adrenolytik a blokátorů kalciových kanálů, tedy léků používaných při hypertenzi. Naopak TCA antagonizují anti-hypertenzivní účinek clonidinu a guanetidinu, neměla by se tedy s těmito léky kombinovat. Po akutním infarktu myokardu by se TCA neměla podávat vůbec (30).

Lithium je velmi vhodné k účinné léčbě manii a jako profylaktický lék u afektivních poruch. Používá se rovněž jako antidepresivum (augmentační léčba) u farmakorezistentních depresí spolu s běžnými antidepresivy. Jeho vedlejší účinek na kardiovaskulární aparát je rovněž popsán (6, 10), avšak až při vyšších koncentracích než jsou koncentrace terapeutické. Již při hladinách vyšších než 1,5 miliekvivalentů/l, ale hlavně při toxických sérových koncentracích Li⁺ (2,0–3,0 meq/l a vyšších) jsou popisovány dysfunkce činnosti sinusového uzlu, sinoatriální blokáda, A-V blokáda a síňový flutter, což vše může zapříčinit nedostatečný průtok krve mozkem a z toho plynoucí ztráty vědomí, poruchy

rovnováhy apod. Často jsou popisovány změny T vlny (izoelektricitá, inverze), přítomnost U vlny při normální kalémii, raménkové blokády (2). Podstata těchto změn je na membráně buněk (substituce monovalentního kationtu – Na – lithiem; blok i NaCa proudu – proudu tzv. natrio – kalciového výměníku.

Inhibitory vychytávání serotoninu vykazují velmi nízkou afinitu k noradrenergním, muskarinovým a histaminovým receptorům. Účinky na srdeční činnost jsou ve srovnání s TCA rovněž odlišné: prodlužují R-R interval na EKG, mírně snižují krevní tlak, prodlužují trvání QRS a většinou (jako např. paroxetin) zpomalují srdeční rytmus (10). Podobné účinky má také fluoxamin. U citlivých osob bývají popsány výjimečné bradyarytmie po fluoxetinu (25). Dvě procenta pacientů léčených citalopramem měla bradykardii, 5 % tachykardii. Bradykardie se objevovala častěji u mladších jedinců, PQ se neměnilo, QTc se prodlužovalo zcela minimálně (chinidin-like efekt) a u T vln se snížila amplituda (2). Názor na mechanismus účinku inhibitorů reuptaku serotoninu na srdeční frekvenci je nejednotný. Není jisté, zdali jde o zvýšení tonu parasympatiku nebo o blokádu sympatiku (4).

Ovlivnění kardiovaskulárního systému může být podmíněno vlivem antidepresiv na jaterní enzymy (cytochrom P450, tabulka 5). Blokáda tohoto systému některými antidepresivy či jinými farmaky může podminit náhlý vzestup hladin tricyklických antidepresiv, kardiotoxické působení, které jsme popsali u tricyklických antidepresiv. **Tento efekt se může projevit i při následné léčbě tricyklickým antidepresivem** po předchozím podávání fluoxetinu, vzhledem k jeho dlouhému poločas uvolňování a vzhledem k jeho aktivnímu metabolitu. **Některá vzájemná ovlivnění jednotlivých farmak ukazuje tabulka 6.** Blokáda odbourávání antidepresiv typu selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) může vést také k projevům serotoninového syndromu.

Kardiovaskulární změny, vyvolané působením tricyklických antidepresiv patří k nejzávažnějším nežádoucím účinkům

Tabulka 1. Nežádoucí účinky tricyklických antidepresiv

1. antimuskarinový efekt (podobný atropinu tj. tachykardie, zácpa, mydriasis, poruchy paměti)
2. antihistaminový efekt (sedativní, zvýšení tělesné váhy, retence vody) u hypotenze
3. chinidinu podobný modifikovaný efekt snížení TK, ortostatická hypotenze, arytmie způsobené zpomalením nitrokomorového vedení
4. alfa1 adrenergní účinek: ortostatická hypotenze, reflexní tachykardie, závratě

Tabulka 2. Terapeutické rozmezí koncentrací v plazmě a vylučovací poločas

druh antidepresiva	vylučovací poločas (h)		rozmezí optimální sérové koncentrace (ng/ml)
	průměr	rozmezí	
amitriptylin	15,1	10–25	123–250
nortriptylin	26,6	12–46	50–150
imipramin	7,6	4–17	150–300
desimipramin	17,1	12–24	40–150
klomipramin	21		70–200
doxepin	16,8	8–24	75–200
protriptylin	78,4	54–124	50–150

kům antidepresiv (tabulka 3, 4). Tyto účinky mohou za určitých okolností potencovat arytmogenní působení depresivní poruchy samotné a tyto změny mohou ohrozit nejen pacienta trpícího současně kardiovaskulárním onemocněním, ale i pacienta bez známk kardiovaskulární poruchy. Terapeutické rozmezí tricyklických antidepresiv je úzké (tabulka 2) a navíc je nutno počítat s projevy polymorfizmu cytochromu P 450. U 6–10 % populace je pomale odbourávání tricyklických antidepresiv. Z toho důvodu se mohou objevit u těchto pacientů příznaky kardiovaskulární toxicity i při běžném nebo dokonce nižším dávkování (tabulka 4, 5). *U pacientů s měštnavým srdečním selháváním se vyskytuje podstatně více ortostatických kolapsů po tricyklických antidepresivech než u pacientů bez tohoto onemocnění.* Zejména u starších osob dochází k častějším pádům, při kterých může dojít k závažným zlomeninám končetin nebo mozkové komoci (17). U pacientů léčených tricyklickými antidepresivy se mohou dostavit závažné kardiotoxické komplikace, aniž by se předtím objevily méně závažné nežádoucí účinky (15) (tabulka 1). Ortostatická hypotenze a *potenciální riziko srdečních arytmii*, které je spojené s podáváním tricyklických antidepresiv, mohou být obzvláště závažné *pro pacienty po cévní mozkové příhodě.* Byla-li deprese pacientů po cévní mozkové příhodě léčena nortriptylinem, došlo k rozvoji uvedených nežádoucích příznaků a bylo nutno uvedenou léčbu vysadit u 14 % pacientů (7). *Těm, kteří již dříve trpěli poruchami srdeční vodivosti, mohou tricyklická antidepresiva způsobit závažné komplikace asi ve 20 % případů* (19).

Patofyziologické potvrzení ovlivnění převodního systému u pacientů léčených tricyklickými antidepresivy podpořily práce Vohry et al. 1975 (29). Vohra et al. měřili intrakardiálně v oblasti Hisova svazku elektrokardiografické parametry před léčbou nortriptylinem a po léčbě nortriptylinem. V průběhu terapie došlo k prodloužení intervalu PR, které mohlo být zapříčiněno prodloužením vedením atrioventrikulárního svazku nebo intraventrikulárně v Hisově svazku. Autoři prokázali, že tricyklické

Tabulka 3. Dávkování tricyklických antidepresiv s ohledem na plazmatické hladiny

lék	denní dávka nad 14 let	terapeutické rozpětí koncentrací v plazmě
amitriptylin	75–150 mg	amitriptylin a nortriptylin: 80–200 ng/ml
imipramin	75–150 mg	imipramin a desimipramin: 130–250 ng/ml
desimipramin	75–100 mg	
klomipramin	75–150 mg	klomipramin a desmetylklomipramin: 70–200 ng/ml
maprotilin	75–150 mg	75–200 ng/ml

Tabulka 4. Ukazatelé toxicity tricyklických antidepresiv

1. riziko kardiotoxicity a deliria 300–400 ng/ml u dospělých
2. u dětí a adolescentů je nutno striktně dodržet rozmezí plazmatických hladin (tabulka 2b), neboť nižší koncentrace tricyklického antidepresiva může mít kardiotoxické účinky
3. QT _c > 460 ms

ká antidepresiva v klinickém dávkování prodlužují interval intraventrikulární (H-V interval) zatímco AH interval zůstává minimálně ovlivněn. Giardina et al. (3) sledovali 44 pacientů s vážnou depresivní poruchou bez kardiovaskulárního onemocnění. U pacientů byla sledována hodnota PR a QRS v průběhu dvoutýdenní léčby placebem a po dalších dvou týdnech léčby tricyklickým antidepresivem (imipraminem) v obvyklém dávkování. U těchto pacientů nebyly zjištěny žádné závažnější změny EKG. Na druhé straně Roosa et al. (18) provedli studii zvyšující se plazmatické koncentrace TCA jako rizikového faktoru u pacientů s depresivní poruchou v kombinaci s kardiovaskulárním onemocněním. Ze 196 depresivních pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, kteří byli léčeni tricyklickými antidepresivy, 155 vykazovalo normální EKG a 41 prodloužený PR interval a/nebo blok raménka. Pacienti, kteří vykazovali blok raménka před terapií, byli postiženi komplikacemi kardiovaskulárního původu v 9 % pokud byli léčeni tricyklickými antidepresivy, což je signifikantně více než 0,7 % komplikací u pacientů, kteří měli před zahájením léčby tricyklickými antidepresivy normální EKG. Tyto výsledky ukazují na to, že tricyklická antidepresiva jsou potenciálně riziková u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, zejména u těch, kteří trpí již před léčbou nějakým typem převodní poruchy. Ne-

ní známo, že by některá tricyklická antidepresiva byla méně riziková než tricyklická antidepresiva jiná (20).

Užití tricyklických antidepresiv u pacientů těsně po infarktu myokardu zasluhuje speciální pozornost. Ke komplikacím tricyklických antidepresiv u pacientů po infarktu myokardu patří: srdeční selhání, arytmie, ortostatická hypotenze a poruchy převodního systému (26). Arytmogenní účinek tricyklických antidepresiv v nadměrných dávkách vedl lékaře k obavám i z běžných dávek. Postupně se však ukázalo, že pokud jsou tricyklická antidepresiva podávána jen v natolik mírných dávkách, aby se udržela jejich terapeutická hladina v krevní plazmě (tabulky 2, 3) v průběhu léčby depresivní poruchy, pak tato antidepresiva naopak *potlačují arytmiie* a jejich působení na srdce se pak podobá působení antiarytmik skupiny 1 A (1). Pokusy o užití amitriptylinu jako antiarytmika musely být přerušeny pro vysokou úmrtnost. Antiarytmika typu 1 A vykazují u 10 % pacientů *proarytmogenní účinek* na začátku terapie (8, 11). U některých antiarytmik 1 A byl prokázán pozdní proarytmogenní účinek u pacientů po infarktu myokardu v průběhu následné léčby, který zvýšil počet náhlých úmrtí. Stejně charakteristiky vykazoval v uvedené studii také amitriptylin. Z uvedených důvodů je nutné považovat i podání tricyklických antidepresiv po infarktu myokardu za rizikové.

Řada studií dokázala, že *antidepresiva typu SSRI běžně nemívají významné kardiovaskulární nežádoucí účinky* na (somaticky) zdravé depresivní pacienty. Jiná závažná otázka je, zda jsou SSRI po kardiovaskulární stránce bezpečná i pro ty pacienty, kteří již od dřívějška trpí nějakou srdeční chorobou. Výzkum Roose et al. 1998 (21) se týkal fluoxetinu (Prozac) v léčbě depresivních pacientů, u nichž se už dříve vyskytovalo chronické srdeční selhání, převodní porucha anebo komorová arytmie. V této skupině pacientů, jejichž průměrný věk byl 70 let, vyvolal fluoxetin mírný pokles tepové frekvence, neovlivnil stávající krevní tlak, a co je důležité, nevyvolal ani ortostatickou hypotenzi. Fluoxetin neměl žádný účinek na srdeční vodivost, a to dokonce ani u pacientů, kteří už předtím trpěli blokem Tawarova raménka. U pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory se neobjevil žádný nepříznivý účinek léčby fluoxetinem na fázi vypuzování krve z komory. A snad vůbec nejvýznamnější je to, že u pacientů s komorovými arytmiemi se neobjevil žádný proarytmický účinek. Švestka (27) ve svém přehledu prací z posledních dvou let potvrzuje velmi nízký výskyt komplikací při léčbě fluoxetinem a paroxetinem u pacientů po infarktu myokardu a dále upozorňuje na výsledné snížení agregability trombocytů po léčbě inhibitory reuptaku serotoninu u pacientů při a po infarktu myokardu.

Závažnější kardiovaskulární poruchy typu komorové arytmie, převodní poruchy či prohloubení ischemických změn je možno predikovat v průběhu antidepresivní léčby jen částečně. Ukazatelem tohoto rizika (tabulka 4) je prodloužení parametru QTc a z části také stanovení plazmatické hladiny antidepresiva. Toto stanovení je významné zejména u tricyklických antidepresiv, a to zejména proto, že je známa skutečnost, že 6–8 % populace je pomalými metabolizéry tricyklických antidepresiv. Dále je známo, že u těchto pacientů mo-

Tabulka 5. Inhibice cytochromu P 450

	3 A 4	2 D 6	1 A 2
fluoxetin	+	+++	+
norfluoxetin	++ až +++	+++	+
sertralin	++	+	+
desmetylsertralin	++	+	+
paroxetin	+	+++	+
fluvoxamin	++	+	+++
nefazodon	+++	+	–
venlafaxin	?	+	?
+ mírná, ++ střední, +++ silná, – bez výraznějšího efektu, ? data nejsou dostupná, podle různých autorů			

Tabulka 6. Potenciálně významné lékové interakce nových antidepresiv

antidepresivum	inhibovaný izoenzym	potenciální interakce
fluoxetin	2D6 2C 3A4	tricyklická antidepresiva, haloperidol, antiarytmika 1C phenytoin, diazepam carbamazepin, alprazolam, terfenadin
sertralin	2D6 2C 3A4	tricyklická antidepresiva, antipsychotika, antiarytmika 1C tolbutamid, diazepam carbamazepin
paroxetin	2D6	tricyklická antidepresiva, antipsychotika, antiarytmika 1C, trazodon
fluvoxamin	1A2 2C 3A4	theophyllin, clozapin, haloperidol, clomipramin, imipramin, diazepam diazepam carbamazepin, alprazolam, terfenadin, astemizol

hou i nižší či střední dávky vést k projevům kardiotoxicity. Některé práce rovněž ukázaly, že k projevům závažné kardiotoxicity může dojít i u pacientů, jejichž hladiny a parametr QTc vykazovaly do té doby normální hodnoty (15).

Zpřesnění predikce na základě parametru QTc je částečně možné při využití tzv. QTc disperze. Dále pak využití metody EKG mapování umožňuje použít daleko citlivějšího posouzení EKG parametrů, které jsou modifikovány (9, 28). EKG mapování je schopno postihnout změny časné fáze depolarizace u pacientů léčených standardními dávkami antidepresiv. Po aplikaci běžných dávek inhibitorů reuptaku serotoninu nebyly u pacientů v remisi shledány žádné změny závislé na dávce farmaka. U antidepresiv tricyklických tomu bylo jinak. S dávkou korelovaly změny časné fáze depolarizace (parametr DIAM), změny prostorového úhlu srdeční osy a některé další parametry (12, 13, 22, 23, 24).

Závěr

Depresivní porucha zvyšuje vulnerabilitu ke kardiovaskulárním onemocněním, a to zejména ovlivněním parasympatického tonu a pravděpodobně i zvýšenou aktivitou destičkového faktoru 4 a beta-tromboglobulinu, čímž

je zvyšováno riziko trombotických komplikací. Deprese v průběhu kardiovaskulárních onemocnění je tedy nesporně rizikovým faktorem. Pacienti trpící depresemi, kteří nejsou správně léčeni, jsou vystaveni zvýšenému riziku kardiovaskulárních onemocnění. Léčba tricyklickými antidepresivy může zhoršovat průběh kardiovaskulárního onemocnění a být rizikovým faktorem při vzniku poruch převodního systému, arytmií eventuálně i závažných ischemických změn. Antidepresiva typu SSRI zvyšují tonus parasympatiky, resp. snižují tonus sympatiky, čímž vykazují opačný účinek ve srovnávání s tricyklickými antidepresivy a ovlivňují pozitivně nepříznivé vegetativní změny v průběhu depresivní poruchy. Vedle sledování EKG parametrů, zejména parametru QTc, je významné stanovení hladiny tricyklického antidepresiva, zejména s ohledem na genetický polymorfismus cytochromu P450. Predikce rozvoje kardiotoxických změn zůstává komplikovaná s ohledem na to, že parametr QTc a hladina antidepresiva v plazmě neposkytují vždy vyčerpávající informace o riziku vzniku kardiovaskulárních poruch, zejména arytmií, nebo ovlivnění ischemických změn myokardu. Perspektivní se jeví práce týkající se QTc disperze event. EKG mapování.

Literatura

- Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Goodman LS, Gilman A, Eds. The pharmacologic basis of therapeutics. New York, Mac Millan 1991: 404-414.
- Enemark B. The importance of ECG monitoring in antidepressant treatment. Nord J Psychiatry Oslo 1993; 47(Suppl. 30): 57-65.
- Giardina EG, Bigger JT Jr, Glassman AH, et al. The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. Circulation 1979; 60: 1045-1052.
- Glassman AH, Roose SP, Rivelli SK, et al. Cardiovascular effects of antidepressant drugs. Nord J Psychiatry Suppl 1993; 30: 41-47.
- Hollister LE. Antidepressant agents. Basic and Clinical Pharmacology. Ed BG Katzung Lange Chapter 1989; 29: 359-367.
- Kazmierczak SC, Van Lente F. Cardiac effects of therapy with lithium an atic study. Lithium 1, 157-161.
- Lipsey JR, Robinson RG, Pearson DG, et al. Nortriptyline treatment of post stroke depression: a double blind study. Lancet 1984; 1: 297-300.
- Minardo JD, Heger JJ, Miles WM, et al. Clinical characteristics of patients with ventricular fibrillation during antiarrhythmic drug therapy. N Engl J Med 1988; 319: 257-262.
- Mitchell IB, Hubley-Kozey CL, Smith ER, Vyse DG, Duff HJ, Gills AM, Horáček BM. Electrocardiographic body surface mapping in patients with ventricular tachycardia: Assessment of utility in the identification of effective pharmacologic therapy. Circulation 1992; 86: 383-393.
- Mitchell JE, Mackenzie TB. Cardiac effects of lithium therapy in man: a review. J Clin Psychiatry 1982; 43: 47-51.
- Morganroth J, Brodland M, Chao G. Application of a frequency definition of ventricular proarrhythmia. Am J Cardiol 1987; 59: 97-99.
- Paclt I, Kittnar O, Slaviček J. Antidepressant drugs and ECG body surface maps. In Electrocardiology 97, ed. L Bachárová, PW Macfarlane, World Scientific, Singapore, New Jersey, London, Hong-Kong, 1998: 214-217.
- Paclt I, Slaviček J, Dohnalová A, Kittnar O, Pišvejcová K. Elektrokardiografické změny v průběhu léčby antidepresiv. In Neurobiologie duševních poruch, Galén 1999; 172-178.
- Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: Efficacy, safety and effectiveness. J Clin Psychiatry 1991; 52: 23-33.
- Preskorn SH, Jerkovich GS. Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressant; phenomenology, course, risk factors, and role of therapeutic drug monitoring. J Clin Psychopharmacol 1990; 10: 88-95.

- Rawlings D, Fozzard AH. Electrophysiological effects of imipramine in cardiac Purkinje fibres. Am J Cardiol 1978; 41: 387.
- Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, et al. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. N Engl J Med 1987; 316: 363-369.
- Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, et al. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 273-275.
- Roose SP, Glassman AH, Dalack GW. Depression, heart disease, and tricyclic antidepressants. J Clin Psychiat 1989; 50(suppl. 7): 12-16.
- Roose SP, Dalack GW. Treating the depressed patient with cardiovascular problems. J Clin Psychiatry 1992; 53(suppl. 9): 25-31.
- Roose SP, Glassman AH, Antia E, Woodring S, Giardina E-GV, Bigger Jr JT. Cardiovascular Effects of Fluoxetine in Depressed Patients With Heart Disease. J Psychiatry 1998; 155: 660-665.
- Slaviček J, Paclt I, Hamplová J, Kittnar O, Trefný Z, Horáček BM. Antidepressant drugs and heart electrical field. Physiological Research 1998; 47: 297-300.
- Slaviček J, Paclt I, Kittnar O, Dohnalová A. Some electrocardiographic side effects of antidepressant drugs. Cor Vasa 1995; 37: 212-216.
- Slaviček J. The effect of quinidine on the terminal conductivity in the isolated rabbit heart. Cor Vasa 1973; 15: 235-245.
- Spier SA, Frontera MA. Unexpected deaths in depressed medical inpatients treated with fluoxetine. J Clin Psychiatry 1991; 52: 36-42.
- Stoudemire A, Fogel BS. Psychopharmacology in the medically ill. In: Stoudemire A, Fogel BS, Orlando F, Eds. Principles of Medical Psychiatry. New York: Grune & Stratton 1987: 79-112.
- Švestka J. Antidepresiva a QT interval. Psychiatrie pro praxi 2001; 2: 84.
- Taccardi B. Distribution of heart potentials on the thoracic surface of normal human subjects. Circ Res 1963; 12: 341-352.
- Vohra J, Burrows GG, Hunt D, et al. The effect of toxic and therapeutic doses of tricyclic antidepressant drugs on intracardiac conduction. Eur J Cardiol 1975; 3: 219-227.
- Warrington SJ, Pagham C, Lader M. The cardiovascular effect of antidepressants. Psychol Med Suppl 1989; 16: 1-40.
- Weld FM, Biggart JT. Electrophysiological effects of imipramine on ovine cardiac Purkinje and ventricular muscle fibres. Circ Res 1980; 46: 167-175.